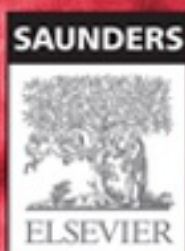




Abul K. Abbas
Andrew H. Lichtman
Shiv Pillai

IMUNOLOGIA BÁSICA

Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico



TRADUÇÃO DA 4ª EDIÇÃO

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Imunologia Básica

Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico

QUARTA EDIÇÃO

Abul K. Abbas, MBBS

*Distinguished Professor in Pathology
Chair, Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California*

Andrew H. Lichtman, MD, PhD

*Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts*

Shiv Pillai, MBBS, PhD

*Professor of Medicine and Health Sciences and Technology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts*

SAUNDERS



ELSEVIER



Sumário

Instruções para acesso on-line

Capa

Folha de rosto

Caderno zero

Copyright

Revisão Científica e Tradução

Dedicatória

Prefácio

Capítulo 1: Introdução à Imunologia

Imunidade inata e imunidade adquirida

Tipos de imunidade adquirida

Propriedades da resposta imunológica adquirida

Células do sistema imunológico

Tecidos do sistema imunológico

Visão geral da resposta imunológica aos microrganismos

Resumo

Capítulo 2: Imunidade Inata

Aspectos gerais e especificidade das respostas imunes inatas

Receptores celulares para os microrganismos e células danificadas

Componentes da imunidade inata

Reações imunes inatas

Evasão microbiana da imunidade inata

O papel da imunidade inata na estimulação das respostas da imunidade adquirida

Resumo

Capítulo 3: Captura e Apresentação dos Antígenos aos Linfócitos

Antígenos reconhecidos pelos linfócitos T

Captura dos antígenos proteicos pelas células apresentadoras de antígenos

Estrutura e função das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade

Processamento e apresentação dos antígenos proteicos

Antígenos reconhecidos pelos linfócitos B e outros linfócitos

Resumo

Capítulo 4: Reconhecimento Antigênico no Sistema Imunológico Adaptativo

Receptores antigênicos dos linfócitos

Desenvolvimento dos repertórios imunológicos

Resumo

Capítulo 5: Imunidade Mediada pelas Células T

Etapas das respostas das células T

Reconhecimento e coestimulação de um antígeno

Vias bioquímicas da ativação das células T

Respostas funcionais dos linfócitos T aos antígenos e à coestimulação

Resumo

Capítulo 6: Mecanismos Efetores da Imunidade Mediada por Células T

Tipos de reações imunes mediadas por células T

Migração de linfócitos T em reações imunes mediadas por células

Funções efetoras de linfócitos T auxiliares CD4+

Funções efetoras dos linfócitos T citotóxicos CD8+

Resistência de microrganismos patogênicos à imunidade mediada por células

Resumo

Capítulo 7: Respostas Imunes Humorais

Fases e tipos de respostas imunes humorais

Estimulação dos linfócitos B pelos antígenos

A função dos linfócitos T auxiliares nas respostas imunes humorais aos antígenos proteicos

Respostas dos anticorpos aos antígenos independentes de T

Regulação das respostas imunes humorais: retroalimentação de anticorpos

Resumo

Capítulo 8: Mecanismos Efetores da Imunidade Humoral

Propriedades de anticorpos que determinam a função efetora

Neutralização de microrganismos e toxinas microbianas

Opsonização e fagocitose

Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

Reações mediadas por imunoglobulina e eosinófilos/mastócitos

O sistema complemento

Funções dos anticorpos em locais anatômicos especiais

Evasão da imunidade humoral pelos microrganismos

Vacinação

Resumo

Capítulo 9: Tolerância Imunológica e Autoimunidade

Tolerância imunológica: significado e mecanismos

Tolerância central dos linfócitos T

Tolerância periférica dos linfócitos T

Tolerância dos linfócitos B

Autoimunidade

Resumo

Capítulo 10: Respostas Imunológicas contra Tumores e Transplantes

Respostas imunológicas contra tumores

Respostas imunológicas contra transplantes

Resumo

Capítulo 11: Hipersensibilidade

Tipos de reações de hipersensibilidade

Hipersensibilidade imediata

Doenças causadas por anticorpos e complexos antígeno-anticorpo

Doenças causadas por linfócitos T

Resumo

Capítulo 12: Imunodeficiências Congênitas e Adquiridas

Imunodeficiências congênitas (primárias)

Imunodeficiências adquiridas (secundárias)

Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)

Resumo

Leituras Sugeridas

Apêndice I: Glossário

Apêndice II: Principais Citocinas

Apêndice III: Principais Características de Moléculas CD Seleccionadas

Apêndice IV: Casos Clínicos

Caderno zero

Imunologia Básica

Imunologia Básica

Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico

QUARTA EDIÇÃO

Abul K. Abbas, MBBS

Distinguished Professor in Pathology

Chair, Department of Pathology

University of California San Francisco

San Francisco, California

Andrew H. Lichtman, MD, PhD

Professor of Pathology

Harvard Medical School

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Shiv Pillai, MBBS, PhD

Professor of Medicine and Health Sciences and Technology

Harvard Medical School

Massachusetts General Hospital

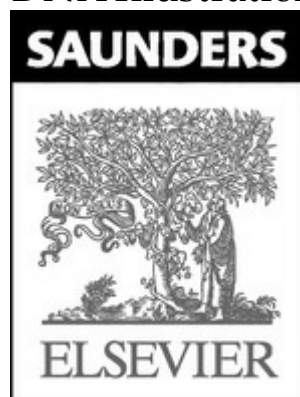
Boston, Massachusetts

Ilustrações por

David L. Baker, MA

Alexandra Baker, MS, CMI

DNA Illustrations, Inc.



Copyright

© 2014 Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-7110-2

ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-7682-4

ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-7251-2

Copyright © 2014, 2011, 2009, 2004, 2001 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Illustrated by: David L. Baker, MA, and Alexandra Baker, MS, CMI, DNA Illustrations, Inc.

This edition of Basic Immunology fourth by Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Shiv Pillai is published by arrangement Elsevier Inc.

ISBN: 978-1-4557-0707-2

Capa

Studio Creamcrackers

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor



CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

Imunologia básica / Abul Abbas, Andrew Lichtman, Pillai Shiv ; tradução Bárbara de

Alencar Leão Martins ... [et.al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2013.

336 p. : il. ; 24 cm.

Tradução de: Basic Immunology, 4th edition

Inclui apêndice

Inclui índice

ISBN 978-85-352-7110-2

1. Imunologia. 2. Doenças imunológicas. I. Lichtman, Andrew. II. Shiv Pillai.

III. Título.

13-06459 CDD: 616.079

CDU: 612.017

Revisão Científica e Tradução

Revisão científica

Bárbara de Alencar Leão Martins

Médica Oncologista

Cíntia Raquel Bombardieri

Farmacêutica

Pós-Graduada do Departamento de Imunologia do ICB da USP

Claudia Coana

Bacharel em Letras pelo Centro Universitário Ibero-Americano – UNIBERO – São Paulo

Edda Palmeiro

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFRJ e Fellowship em Alergia e Imunologia na Creighton University, em Omaha, Nebraska (EUA)

Ez2translate

Empresa Especializada em Traduções Técnicas

Maria Inês Corrêa Nascimento

Bacharel em Letras (Tradução Bilíngue) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ)

Patrícia Dias Fernandes

Roberto Mogami

Professor Adjunto de Radiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia

Médico-Radiologista do Hospital Raphael de Paula Souza/MS

Vânia Regina de Souza Alburquerque

Especialista em Radiologia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)

Especialista em Ultrassonografia pela Associação Médica Brasileira (AMB)

Tradução

Arnaldo Feitosa Braga de Andrade ([Capítulos 6, 9 a 12](#), [Apêndices I a IV](#) e [Índice](#))

Professor Associado do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da FCM/UERJ

Coordenador Geral de Pós-Graduação da FCM/UERJ

Pós-Doutorado em Imunologia pela Tufts University, Boston, MA, EUA

Doutor e Mestre em Ciências (Microbiologia e Imunologia) pela UFRJ

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará

Patrícia Dias Fernandes (Capítulos 1 a 5, 7 e 8)

Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Mestre e Doutora em Química Biológica pelo Instituto de Bioquímica Médica da UFRJ

Pós-doutora em Imunofarmacologia pela Universidade de São Paulo

Dedicatória

Aos Nossos Estudantes

Prefácio

A quarta edição de *Imunologia Básica* foi completamente revisada para incluir os novos avanços importantes na compreensão do sistema imunológico e para organizar e apresentar as informações mais úteis a fim de aumentar sua utilidade para estudantes e professores. As três edições anteriores de *Imunologia Básica* foram recebidas entusiasticamente pelos estudantes em muitos cursos que nós e nossos colegas lecionamos, e nós não nos afastamos dos princípios orientadores em que o livro foi baseado por meio de todas as edições anteriores. Nossa experiência como professores de imunologia e diretores de curso nos ajudou a julgar o que seria a quantidade correta de informações detalhadas que podem ser incluídas de modo útil em cursos de medicina, e o valor de apresentar os princípios de imunologia de maneira sucinta e clara. Acreditamos que uma consideração concisa e moderna da imunologia é, atualmente, uma meta realística, principalmente porque a imunologia tem amadurecido como disciplina e tem alcançado o estágio em que os componentes principais do sistema imunológico, e como eles interagem em respostas imunes, são entendidos muito bem. Com resultado, podemos agora ensinar aos nossos estudantes, com razoável segurança, como o sistema imunológico trabalha. Além disso, estamos mais aptos a relacionar os resultados experimentais, usando modelos simples para a questão mais complexa, mas fisiologicamente relevante, de defesa do hospedeiro contra patógenos infecciosos. Houve também um progresso emocionante na aplicação dos princípios básicos para a compreensão e tratamento de doenças humanas.

Este livro foi escrito para atender às necessidades tanto da escola de medicina quanto dos currículos de graduação de imunologia e tirar proveito da nova compreensão da imunologia. Nós tentamos atingir vários objetivos. Em primeiro lugar, nós apresentamos os princípios mais importantes que regem a função do sistema imunológico por meio da síntese de conceitos fundamentais da vasta quantidade de dados experimentais que emergem no campo da imunologia. A escolha do que é mais importante se baseia em grande parte no que é estabelecido mais claramente pela investigação científica e que tem a maior relevância para a saúde e doenças humanas. Imaginamos que em qualquer discussão concisa de fenômenos complexos é inevitável que as exceções e advertências não possam ser discutidas em detalhes. Em segundo lugar, mantivemos o foco nas respostas imunológicas contra os microrganismos infecciosos, e a maior parte das nossas discussões sobre o sistema imunológico está nesse contexto. Em terceiro lugar, fizemos uso livre das ilustrações para

destacar importantes princípios, mas reduzimos detalhes factuais que podem ser encontrados em livros-texto mais completos. Em quarto lugar, discutimos as doenças imunológicas também sob a perspectiva dos princípios, enfatizando suas relações com as respostas imunes normais e evitando detalhes das síndromes clínicas e tratamentos. Nós adicionamos no apêndice alguns casos clínicos específicos para ilustrar como os conceitos de imunologia podem ser aplicados às doenças humanas comuns. Finalmente, para tornar cada capítulo mais interessante, repetimos ideias-chave em diferentes partes do livro. Consideramos que essa repetição ajudará o aluno a assimilar os conceitos mais importantes.

Esperamos que os estudantes achem esta nova edição de *Imunologia Básica* clara, convincente, gerenciável e agradável de ler. Desejamos que o livro transmita nosso entusiasmo sobre o sistema imunológico e sobre como essa área tem evoluído e como continua a aumentar sua relevância na área de saúde e doença humanas. Apesar de nos empenharmos nesse projeto devido a nossas associações com os cursos de escolas médicas, esperamos que o livro seja valioso também para estudantes de áreas afins, como saúde e biologia. Nós teremos sido bem-sucedidos se o livro puder responder a qualquer das questões desses estudantes sobre o sistema imunológico e, ao mesmo tempo, se os encorajar a aprofundar sempre suas pesquisas em relação à imunologia.

Vários indivíduos tiveram um papel fundamental na elaboração deste livro. Nosso novo editor, James Merritt, tem sido uma fonte entusiasta de incentivo e conselhos. Nossos dois ilustradores talentosos, David e Alexandra Baker, da DNA Illustrations, têm melhorado toda a obra para esta nova edição e transformaram as nossas ideias em imagens que são informativas e esteticamente agradáveis. Sarah Wunderly revisou o livro durante o processo de produção de uma maneira eficiente e profissional. Nossa editora de desenvolvimento, Rebecca Grulow, manteve o projeto organizado e no prazo apesar das pressões de tempo e logística. A todos, nossos sinceros agradecimentos. Finalmente, temos uma enorme dívida de gratidão para com nossas famílias, cujo apoio e incentivo foram inabaláveis.

Abul K. Abbas

Andrew H. Lichtman

Shiv Pillai

CAPÍTULO 1

Introdução à Imunologia

Nomenclatura, Propriedades Gerais e Componentes

IMUNIDADE INATA E IMUNIDADE ADQUIRIDA

TIPOS DE IMUNIDADE ADQUIRIDA

PROPRIEDADES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADQUIRIDA

- Especificidade e Diversidade

- Memória

- Outros Aspectos da Imunidade Adquirida

CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

- Linfócitos

- Células Apresentadoras de Antígenos

- Células Efetoras

TECIDOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

- Órgãos Linfóides Periféricos

- Recirculação dos Linfócitos e Migração para os Tecidos

VISÃO GERAL DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA AOS MICRORGANISMOS

- Resposta Imune Inata Inicial aos Micróbios

- Resposta Imune Adquirida

- Declínio da Resposta Imune e da Memória Imunológica

RESUMO

Imunidade é definida como a resistência a doenças, mais especificamente às doenças infecciosas. O conjunto de células, tecidos e moléculas que medeiam a resistência às infecções é chamado de **sistema imunológico**, e a reação coordenada dessas células e moléculas aos microrganismos infecciosos é conhecida como **resposta imunológica**. **Imunologia** é o estudo do sistema imunológico, incluindo suas respostas aos patógenos microbianos e tecidos danificados e seu papel na doença. A **função fisiológica mais importante do sistema imunológico** é **prevenir as infecções e erradicar as infecções**.

estabelecidas, e este é o principal contexto em que as respostas imunológicas são abordadas neste livro.

A importância do sistema imunológico para a saúde é ilustrada pela observação frequente de que indivíduos com resposta imunológica defeituosa são suscetíveis a infecções sérias, que frequentemente põem em risco a vida do paciente (Fig. 1-1). Por sua vez, o estímulo da resposta imunológica contra os microrganismos por meio da vacinação é o método mais eficaz de proteger os indivíduos contra infecções, e essa abordagem levou à erradicação mundial da varíola, a única doença que foi eliminada da civilização pela intervenção humana (Fig. 1-2). A emergência da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em 1980 enfatizou, de maneira trágica, a importância do sistema imunológico na defesa dos indivíduos contra as infecções. Mas o impacto da imunologia vai além das infecções (Fig. 1-1). O sistema imunológico impede o crescimento de alguns tumores, e vários métodos para o tratamento de cânceres por meio da estimulação da resposta imunológica contra células tumorais estão em desenvolvimento. As respostas imunológicas também participam da depuração de células mortas e da inicialização do reparo tecidual.

Papel do sistema imunológico	Implicações
Defesa contra infecções	A imunidade deficiente resulta em aumento da suscetibilidade a infecções; por exemplo, AIDS A vacinação aumenta as defesas e protege contra infecções
Defesa contra tumores	Potencial para imunoterapia do câncer
O sistema imunológico reconhece e responde a transplantes de tecido e proteínas introduzidas recentemente	A resposta imunológica é uma barreira aos transplantes e à terapia gênica
O sistema imunológico pode prejudicar as células e induzir inflamação patológica	As respostas imunes são a causa de doenças inflamatórias, alérgicas, autoimunes e outras

FIGURA 1-1 A importância do sistema imunológico na saúde e na doença. Esta tabela resume algumas das funções fisiológicas do sistema imunológico e seu papel na doença; AIDS, Síndrome da imunodeficiência adquirida.

Doença	Número máximo de casos (ano)	Número de casos em 2009	Porcentagem de mudança
Difteria	206.939 (1921)	0	-99,99
Sarampo	894.134 (1941)	61	-99,99
Caxumba	152.209 (1968)	982	-99,35
Coqueluche	265.269 (1934)	13.506	-94,72
Pólio (paralisia)	21.269 (1952)	0	-100
Rubéola	57.686 (1969)	4	-99,99
Tétano	1.560 (1923)	14	-99,10
Infecção por <i>Haemophilus influenza</i> tipo b	~20.000 (1984)	25	-99,88
Hepatite B	26.611 (1985)	3.020	-87,66

FIGURA 1-2 Eficácia da vacinação para algumas doenças infecciosas comuns.

A tabela ilustra a acentuada diminuição na incidência das doenças infecciosas para as quais foram desenvolvidas vacinas. Para algumas infecções, como a hepatite B, uma vacina tornou-se disponível recentemente, e a incidência da doença continua a diminuir. (Modificada de Orenstein WA, Hinman AR, Bart KJ, Hadler SC: Immunization. Em Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and practices of infectious diseases, ed 4, New York, 1995, Churchill Livingstone; and MMWR 58:1458-1469, 2010.)

Porém, indo de encontro a essas funções benéficas, as respostas imunológicas anormais são responsáveis por diversas doenças inflamatórias com alto grau de morbidade e mortalidade. A resposta imunológica é a principal barreira para o sucesso dos transplantes para o tratamento da falência de um órgão. Os produtos de células imunológicas também são de grande utilidade prática. Por exemplo, os anticorpos, que são proteínas produzidas por determinadas células do sistema imunológico, são usados em testes clínicos laboratoriais e na pesquisa de reagentes altamente específicos para a detecção de uma ampla variedade de moléculas na circulação e em células e tecidos. Os anticorpos designados para bloquear ou eliminar moléculas e células potencialmente perigosas têm seu uso muito difundido para o tratamento de doenças imunológicas, câncer e outros tipos de desordens. Por todas essas razões, o campo da imunologia chamou a atenção de médicos, cientistas e leigos.

Este capítulo introduz a nomenclatura da imunologia, propriedades gerais importantes de todas as respostas imunológicas, e as células e tecidos que são os principais componentes do sistema imunológico. São abordadas principalmente as seguintes questões:

- Que tipos de resposta imunológica protegem os indivíduos contra as infecções?

- Quais são as características importantes da imunidade e que mecanismos são responsáveis por essas características?
- Como as células e os tecidos do sistema imunológico são organizados para que encontrem os patógenos e respondam a micróbios de uma forma que leve à sua eliminação?

Concluimos o capítulo com uma visão rápida das respostas imunológicas contra os microrganismos. Os princípios básicos apresentados aqui preparam o terreno para discussões mais detalhadas das respostas imunológicas nos capítulos posteriores. No [Apêndice I](#) há um glossário com os termos importantes usados neste livro.

Imunidade inata e imunidade adquirida

Os mecanismos de defesa do hospedeiro são constituídos pela **imunidade inata**, responsável pela proteção inicial contra as infecções, e pela **imunidade adquirida**, que se desenvolve mais lentamente e proporciona uma defesa mais especializada e mais eficaz contra as infecções ([Fig. 1-3](#)). A **imunidade inata**, também chamada de imunidade natural ou nativa, está sempre presente nos indivíduos saudáveis (por isso o termo inata), estando preparada para bloquear a entrada de microrganismos e eliminar rapidamente aqueles que conseguem entrar nos tecidos do hospedeiro. A **imunidade adquirida**, também chamada de imunidade específica ou imunidade adaptativa, requer a expansão e a diferenciação de linfócitos em resposta a microrganismos antes que ela possa oferecer uma defesa eficaz, isto é, ela se adapta à presença dos invasores microbianos. A imunidade inata é filogeneticamente mais antiga, e o sistema imunológico adaptativo mais especializado e poderoso evoluiu posteriormente.

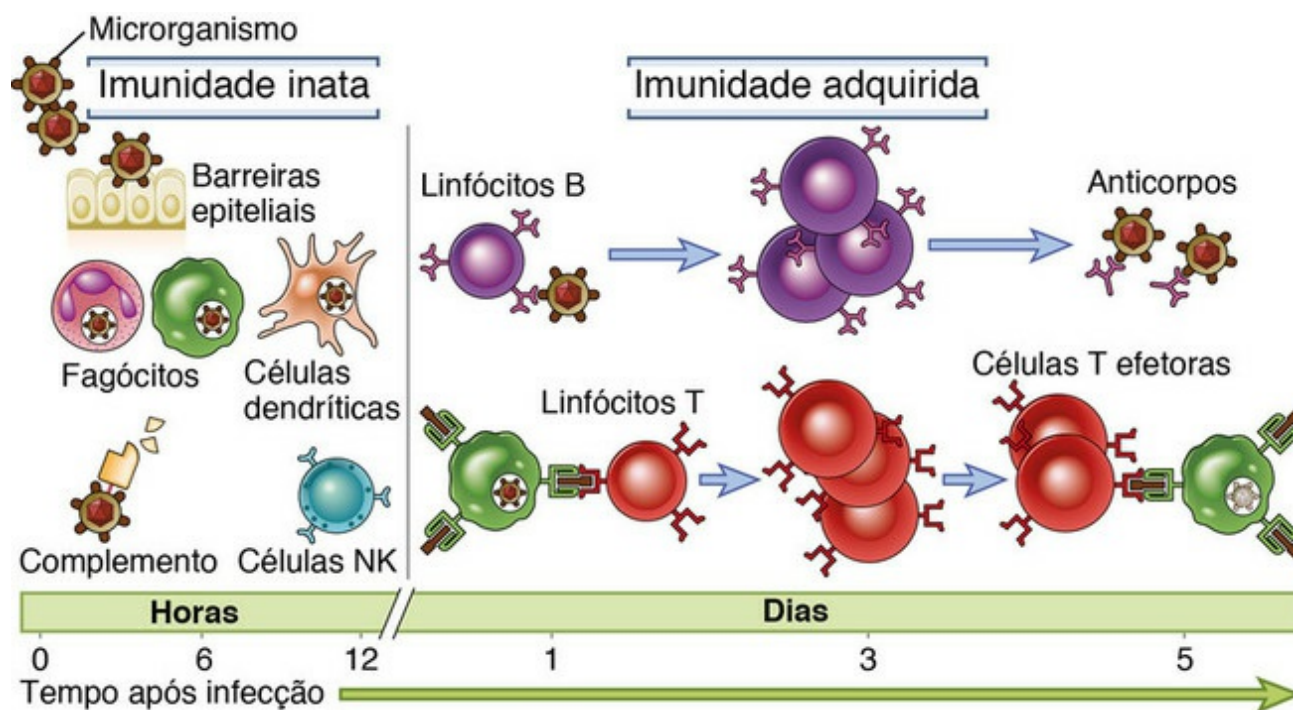


FIGURA 1-3 Principais mecanismos das imunidades inata e adquirida.

Os mecanismos da imunidade inata são responsáveis pela defesa inicial contra as infecções. Alguns mecanismos (p. ex., barreiras epiteliais) previnem as infecções e outros mecanismos (p. ex., fagócitos, células *natural killer* [NK] e o sistema do complemento) eliminam os microrganismos. A resposta imunológica adquirida se desenvolve mais tarde, sendo mediada pelos linfócitos e seus produtos. Os anticorpos bloqueiam as infecções e eliminam os microrganismos, enquanto os linfócitos T erradicam os patógenos intracelulares. A cinética das respostas inata e adquirida é aproximada, podendo variar nas diversas infecções.

A primeira linha de defesa da imunidade natural é fornecida pelas barreiras epiteliais, células e antibióticos naturais presentes nos epitélios, que bloqueiam a entrada dos microrganismos. Se esses patógenos penetrarem no epitélio e entrarem nos tecidos ou na circulação, eles são atacados pelos fagócitos, linfócitos especializados chamados de células *natural killer* (NK), e diversas proteínas plasmáticas, incluindo as proteínas do sistema do complemento. Todos esses mecanismos da imunidade inata reconhecem e reagem especificamente contra microrganismos. Além de fornecer a defesa inicial contra as infecções, as respostas da imunidade inata estimulam as respostas da imunidade adquirida contra os agentes infecciosos. Os componentes e mecanismos do sistema inato são discutidos detalhadamente no [Capítulo 2](#).

A defesa contra microrganismos infecciosos adicionalmente requer respostas imunológicas adquiridas, especialmente com microrganismos que sejam patogênicos para humanos (*i.e.*, capazes de causar doença) e pode ter evoluído para resistir à imunidade inata. **O sistema imunológico adquirido é formado pelos linfócitos e seus produtos, como os anticorpos.** Enquanto os mecanismos da imunidade inata reconhecem estruturas comuns a classes de microrganismos, as células da imunidade adquirida (linfócitos) expressam receptores que reconhecem especificamente uma variedade muito maior de moléculas produzidas pelos microrganismos, assim como substâncias não infecciosas. Essas

substâncias são chamadas de **antígenos**. As respostas adquiridas geralmente usam células e moléculas do sistema imunológico inato para eliminar os microrganismos, e funções imunológicas adquiridas para aumentar acentuadamente esses mecanismos antibacterianos da imunidade inata. Por exemplo, os anticorpos (um componente da imunidade adquirida) se ligam aos microrganismos que, quando revestidos pelos anticorpos, ligam-se avidamente às células fagocitárias (um componente da imunidade inata) ativando-as, sendo ingeridos e destruídos por elas. Exemplos semelhantes de cooperação entre a imunidade inata e a adquirida são discutidos em outros capítulos.

Tipos de imunidade adquirida

Existem dois tipos de imunidade adquirida, conhecidos como **imunidade humoral** e **imunidade celular**, que são mediados por células e moléculas diferentes e fornecem a defesa contra microrganismos extra e intracelulares, respectivamente (Fig. 1-4). A **imunidade humoral** é mediada por proteínas chamadas **anticorpos**, produzidas pelos **linfócitos B**. Os anticorpos são secretados na circulação e nos líquidos das mucosas, neutralizando e eliminando os microrganismos e as toxinas microbianas presentes fora da célula do hospedeiro, no sangue e no lúmen dos órgãos mucosos, como os tratos gastrointestinal e respiratório. Uma das funções mais importantes dos anticorpos é impedir que patógenos presentes nas mucosas e no sangue tenham acesso e colonizem as células e os tecidos conjuntivos do hospedeiro. Assim, os anticorpos evitam que as infecções se estabeleçam. Os anticorpos não têm acesso aos microrganismos que vivem e se multiplicam dentro de células infectadas. A defesa contra esses microrganismos intracelulares é chamada de **imunidade celular**, porque é mediada pelas células conhecidas como **linfócitos T**. Alguns linfócitos T ativam os fagócitos para destruir os microrganismos ingeridos pelas células fagocitárias nas vesículas fagocíticas. Outros linfócitos T destroem qualquer tipo de célula do hospedeiro que apresente microrganismos infecciosos em seu citoplasma. Assim, os anticorpos produzidos pelos linfócitos B reconhecem os antígenos microbianos extracelulares, enquanto os linfócitos T reconhecem os antígenos produzidos pelos microrganismos intracelulares. Outra diferença importante entre os linfócitos B e T é que a maioria das células T reconhece apenas antígenos proteicos, enquanto células B e anticorpos são capazes de reconhecer muitos tipos diferentes de moléculas, incluindo proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e lipídios.

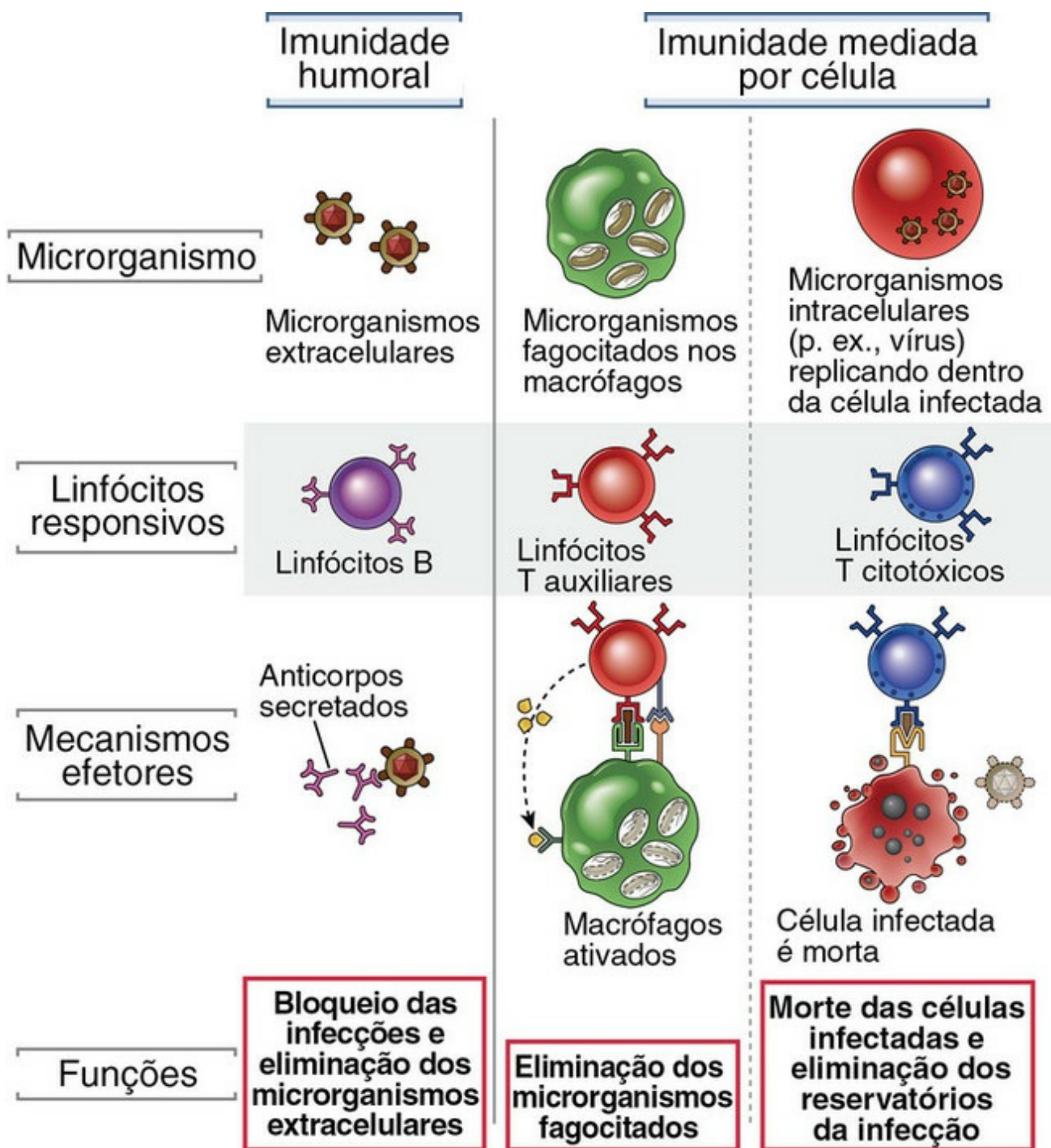


FIGURA 1-4 Tipos de imunidade adquirida.

Na imunidade humoral, os linfócitos B secretam anticorpos que eliminam microrganismos extracelulares. Na imunidade celular, diferentes tipos de linfócitos T recrutam e ativam os fagócitos para destruir microrganismos ingeridos e matam células infectadas.

A imunidade pode ser induzida em um indivíduo pela infecção ou pela vacinação (imunidade ativa) ou conferida a um indivíduo pela transferência de anticorpos ou linfócitos de um indivíduo imunizado ativamente (imunidade passiva). Na **imunidade ativa**, um indivíduo exposto aos antígenos de um patógeno desenvolve uma resposta ativa para erradicar a infecção, criando uma resistência a infecções posteriores pelo mesmo microrganismo. Diz-se que tais indivíduos estão imunes àquele microrganismo, em contraste com o indivíduo virgem, que não teve nenhuma exposição prévia aos antígenos daquele patógeno. Abordaremos os mecanismos da imunidade ativa. Na **imunidade passiva**, o

indivíduo virgem recebe as células (p. ex., linfócitos, viáveis apenas em animais geneticamente idênticos [congênicos]) de outro indivíduo imune à infecção; o receptor é capaz de combater a infecção durante o tempo de vida limitado dos anticorpos ou células transferidos. Consequentemente, a imunidade passiva é útil para conferir imunidade rapidamente, antes mesmo que o indivíduo seja capaz de desenvolver uma resposta ativa, mas não produz uma resistência duradoura à infecção. O único exemplo fisiológico da imunidade passiva é visto nos recém-nascidos, cujo sistema imunológico não está maduro o suficiente para responder a muitos patógenos, mas que estão protegidos contra infecções pelos anticorpos maternos que foram transferidos através da placenta ou pelo leite materno.

Propriedades da resposta imunológica adquirida

Várias propriedades da imunidade adquirida são cruciais para a eficácia dessas respostas no combate às infecções ([Fig. 1-5](#)).

Característica	Significância funcional
Especificidade	Garante que antígenos distintos ativem respostas específicas
Diversidade	Permite que o sistema imunológico responda a uma grande variedade de antígenos
Memória	Leva a uma resposta aumentada a exposições repetidas aos mesmos antígenos
Expansão clonal	Eleva o número de linfócitos antígeno-específicos para acompanhar o aumento dos microrganismos
Especialização	Gera resposta ótima para a defesa contra diferentes tipos de microrganismos
Contração e homeostasia	Permitem ao sistema imunológico responder aos antígenos encontrados recentemente
Não reatividade própria	Previne a injúria do hospedeiro durante resposta a anticorpos estranhos

FIGURA 1-5 Propriedades das respostas imunológicas adquiridas. Essa tabela resume as propriedades importantes da resposta imunológica adquirida e como cada uma delas contribui para a defesa do hospedeiro contra os microrganismos.

Especificidade e Diversidade

O sistema imunológico adquirido tem o potencial para distinguir entre milhões de antígenos ou parte de antígenos diferentes. **Especificidade** é a capacidade de distinguir entre muitos antígenos diferentes. Isto significa que a coleção total das especificidades dos linfócitos, algumas vezes chamada de **repertório dos linfócitos**, é incrivelmente **diversa**. A base para essa especificidade e dessa diversidade extraordinárias deve-se ao fato de que os linfócitos expressam receptores antigênicos distribuídos por clonalidade, ou seja, a população total de linfócitos é formada por diversos clones diferentes (cada clone é formado por uma célula e sua prole), e cada clone expressa um receptor antigênico diferente dos receptores dos outros clones. A **hipótese da seleção clonal**, formulada na década de 1950, prevê corretamente que os clones de linfócitos específicos para antígenos diferentes se desenvolvem antes do encontro com esses antígenos, e que cada antígeno desencadeia uma resposta imunológica selecionando e ativando os linfócitos de um clone específico (Fig. 1-6). Atualmente conhecemos a base molecular pelo modo como a especificidade e a diversidade dos linfócitos

são geradas (Cap. 4).

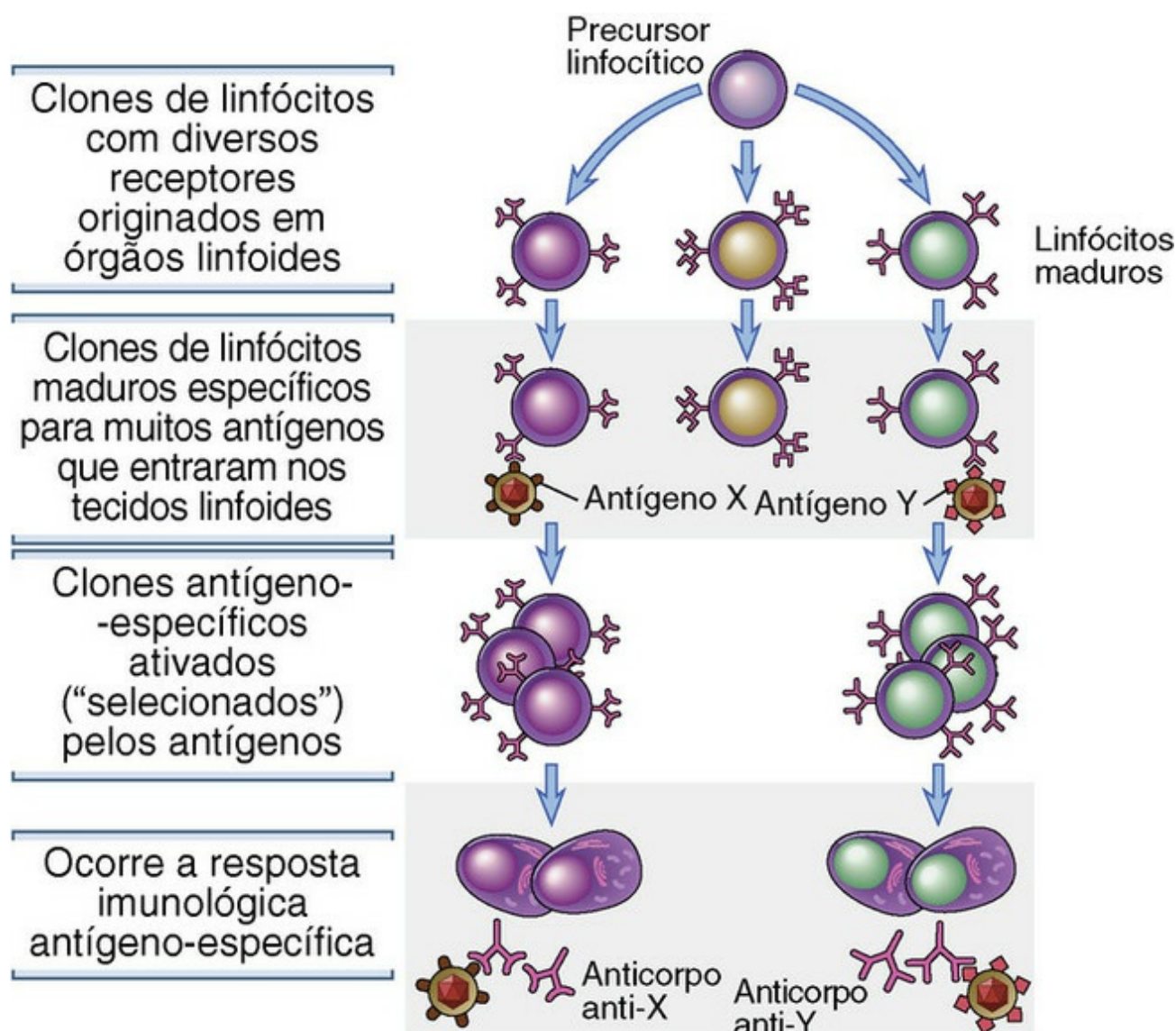


FIGURA 1-6 A seleção clonal.

Linfócitos maduros com receptores para muitos antígenos se desenvolvem antes do encontro com esses antígenos. Um clone se refere a uma população de linfócitos com receptores de antígenos idênticos e, assim, especificidades; todas estas células são presumivelmente derivadas de uma célula precursora. Cada antígeno (p. ex., X e Y) seleciona um clone preexistente de linfócitos específicos e estimula a proliferação e a diferenciação daquele clone. O diagrama mostra apenas os linfócitos B dando origem a células secretoras de anticorpos, mas o mesmo princípio se aplica aos linfócitos T. Os antígenos apresentados são moléculas de superfície dos microrganismos, mas a seleção clonal também se aplica a antígenos solúveis extra e intracelulares.

A **diversidade** do repertório de linfócitos, que permite que o sistema imunológico reaja a um vasto número e a uma variedade de antígenos, também significa que muito poucas células, talvez uma em 100.000 ou uma em 1 milhão de linfócitos, são específicas para qualquer antígeno. O número total de linfócitos virgens (não ativados) que podem reconhecer e reagir contra qualquer antígeno varia em cerca de 1.000 a 10.000 células. Para montar uma defesa efetiva contra

microrganismos, essas poucas células têm de dar origem a um grande número de linfócitos capazes de destruir os microrganismos. A extraordinária efetividade da resposta imune pode ser atribuída a diversas características da imunidade adaptativa, incluindo (1) marcada expansão do conjunto de linfócitos específicos para qualquer antígeno mediante exposição àquele antígeno, (2) alças de retroalimentação positiva que amplificam a resposta imune e (3) mecanismos de seleção que preservam os linfócitos mais úteis. Essas características do sistema imunológico adaptativo são descritas em capítulos posteriores.

Memória

O sistema imunológico desenvolve respostas mais acentuadas e mais eficazes a exposições repetidas ao mesmo antígeno. A resposta à primeira exposição ao antígeno, chamada de **resposta imunológica primária**, é mediada pelos linfócitos, chamados de linfócitos virgens (ou naïve), que encontram o antígeno pela primeira vez (Fig. 1-7). A denominação linfócito virgem refere-se ao fato de que essas células são imunologicamente inexperientes, ou seja, nunca responderam a um antígeno. Encontros subsequentes com o mesmo antígeno levam a respostas, chamadas de **respostas imunológicas secundárias**, que são geralmente mais rápidas, mais acentuadas e mais eficazes na eliminação do antígeno do que as respostas primárias. As respostas secundárias resultam da ativação dos linfócitos de memória, que são células de longa duração criadas durante a resposta imunológica primária. A **memória imunológica** otimiza a habilidade do sistema imunológico para combater infecções persistentes e recorrentes, porque cada encontro com um microrganismo gera mais células de memória e ativa células de memória geradas anteriormente. A memória também é uma das razões pelas quais as vacinas conferem proteção duradoura contra as infecções.

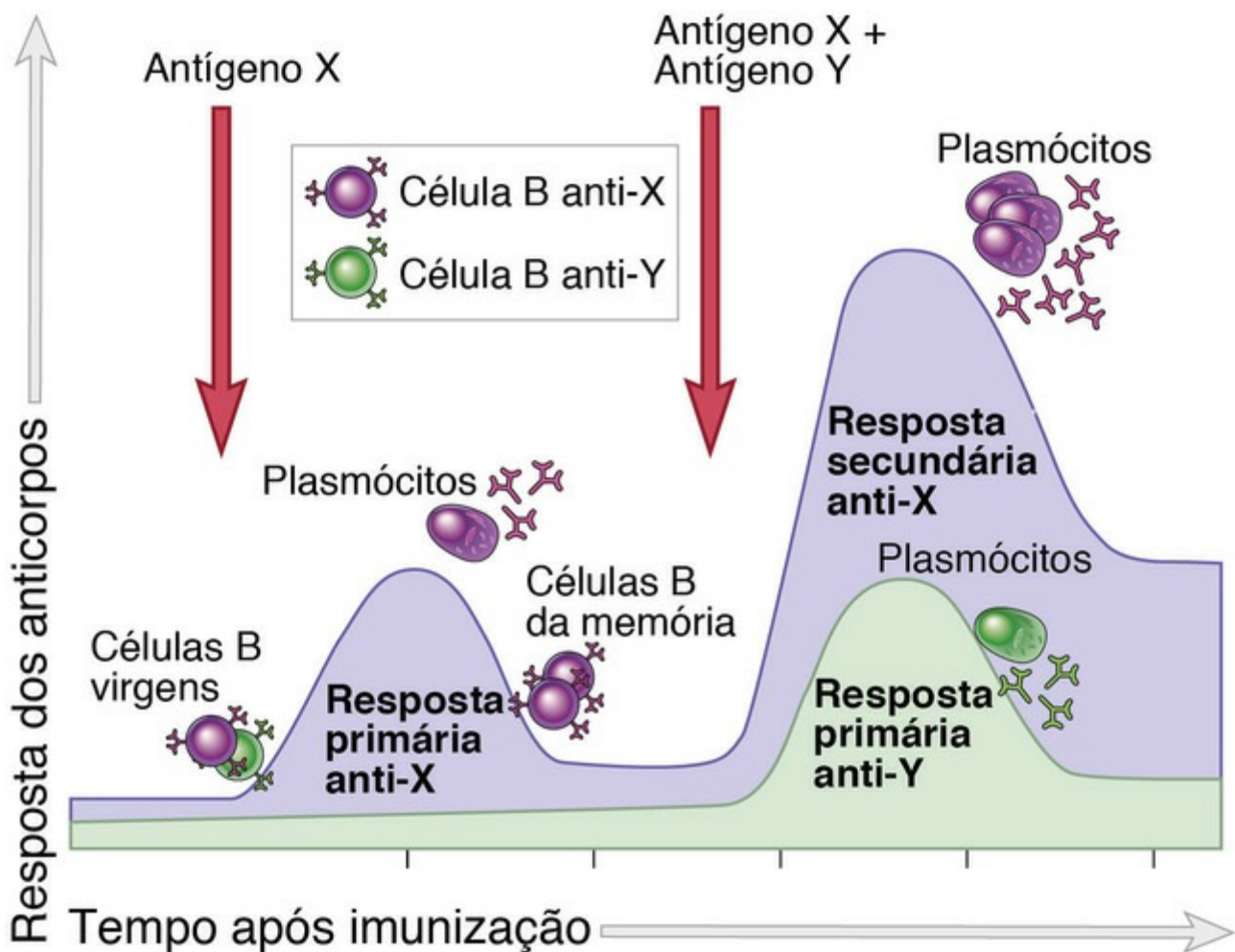


FIGURA 1-7 Respostas imunológicas primária e secundária.

Os antígenos X e Y induzem a produção de diversos anticorpos (especificidade). A resposta secundária ao antígeno X é mais rápida e mais acentuada do que a resposta primária (memória), e é diferente da resposta primária contra o antígeno Y (novamente refletindo a especificidade). Os níveis de anticorpos declinam com o tempo após cada imunização. O nível de anticorpos produzidos é mostrado como valores arbitrários e varia de acordo com o tipo de exposição ao antígeno. Apenas células B são mostradas, mas as mesmas características são vistas com respostas de células T a antígenos. O tempo após a imunização pode ser de 1 a 3 semanas para a resposta primária e de 2 a 7 dias para uma resposta secundária, mas a cinética varia dependendo do antígeno e da natureza da imunização.

Outros Aspectos da Imunidade Adquirida

As respostas imunológicas adquiridas apresentam outras características que são importantes para sua função (Fig. 1-5). Quando os linfócitos são ativados por antígenos, eles proliferam, gerando muitos milhares de células descendentes clonadas, todas com a mesma especificidade antigênica. Este processo, chamado **expansão clonal**, aumenta rapidamente o número de células específicas para o antígeno encontrado, permitindo que alguns linfócitos específicos ao antígeno assumam sua função de defesa, e garante que a imunidade adaptativa acompanhe a rápida proliferação dos microrganismos. As respostas imunes são especializadas, e respostas variadas são projetadas para oferecer a melhor defesa

possível contra as diversas classes de microrganismos. Todas as respostas imunológicas são autolimitadas e diminuem à medida que a infecção é eliminada, permitindo que o sistema retorne a um estado de repouso e esteja preparado para responder a outra infecção.

O sistema imunológico é capaz de reagir a um grande número e a uma enorme variedade de patógenos e outros antígenos estranhos, mas não reage contra substâncias potencialmente antigênicas do hospedeiro – também conhecidas como **autoantígenos**. Essa autoinsensibilidade é chamada de **tolerância imunológica**, referindo-se à capacidade do sistema imunológico de coexistir (tolerar) com moléculas, células e tecidos próprios potencialmente antigênicos.

Células do sistema imunológico

As células do sistema imunológico adaptativo consistem em linfócitos, células apresentadoras de antígeno, que capturam e apresentam antígenos microbianos, e células efetoras (que incluem linfócitos ativados e outras células, particularmente outros leucócitos), que eliminam microrganismos ([Fig. 1-8](#)). Esta seção descreve as propriedades funcionais importantes das principais populações celulares; uma discussão da morfologia dessas células pode ser encontrada em livros de histologia. As células da imunidade inata são descritas no [Capítulo 2](#).

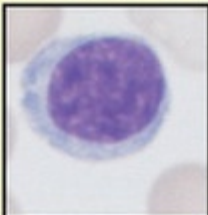
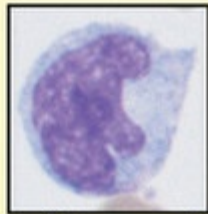
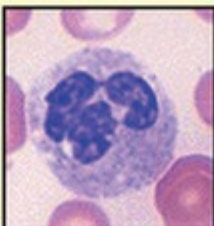
Tipo de célula	Função(ões) principal(is)
Linfócitos: linfócitos B; linfócitos T; células <i>natural killer</i>  <i>Linfócitos sanguíneos</i>	Reconhecimento específico de antígenos: Linfócitos B: mediadores da imunidade humoral Linfócitos T: mediadores da imunidade mediada por célula Células <i>natural killer</i> : células da imunidade inata
Células apresentadoras de antígeno: células dendríticas; macrófagos; células dendríticas foliculares   <i>Célula dendrítica</i> <i>Monócito sanguíneo</i>	Captura de antígenos para exposição aos linfócitos: Células dendríticas: iniciação da resposta de células T Macrófagos: fase efetora da imunidade mediada por célula Células dendríticas foliculares: exposição dos antígenos aos linfócitos B na resposta imunológica humoral
Células efetoras: linfócitos T; macrófagos; granulócitos  <i>Neutrófilo</i>	Eliminação dos antígenos: Linfócitos T: células T auxiliares e linfócitos T citotóxicos Macrófagos e monócitos: células do sistema fagocítico mononuclear Granulócitos: neutrófilos, eosinófilos

FIGURA 1-8 As principais células do sistema imunológico. Esta tabela mostra os principais tipos de células envolvidas nas respostas imunológicas e as funções-chave destas células. As microfotografias nos painéis à esquerda mostram a morfologia de algumas células de cada tipo. Note que os macrófagos dos tecidos derivam de monócitos do sangue.

Linfócitos

Os linfócitos são as únicas células que possuem receptores específicos para antígenos diversos, sendo os principais mediadores da imunidade adquirida. Apesar de todos os linfócitos serem morfologicamente semelhantes e terem uma aparência comum, sua linhagem, função e fenótipo são heterogêneos, e eles são capazes de respostas e atividades biológicas complexas (Fig. 1-9). Essas células

são diferenciadas pelas proteínas de superfície que podem ser identificadas por painéis de anticorpos monoclonais. A nomenclatura padrão para essas proteínas é a designação numérica **CD** (do inglês, *cluster of differentiation* – grupo de diferenciação), usada para designar proteínas de superfície que definem um determinado tipo ou estágio de diferenciação celular, sendo reconhecidas por um grupo de anticorpos. (O [Apêndice II](#) apresenta uma lista das moléculas CD.)

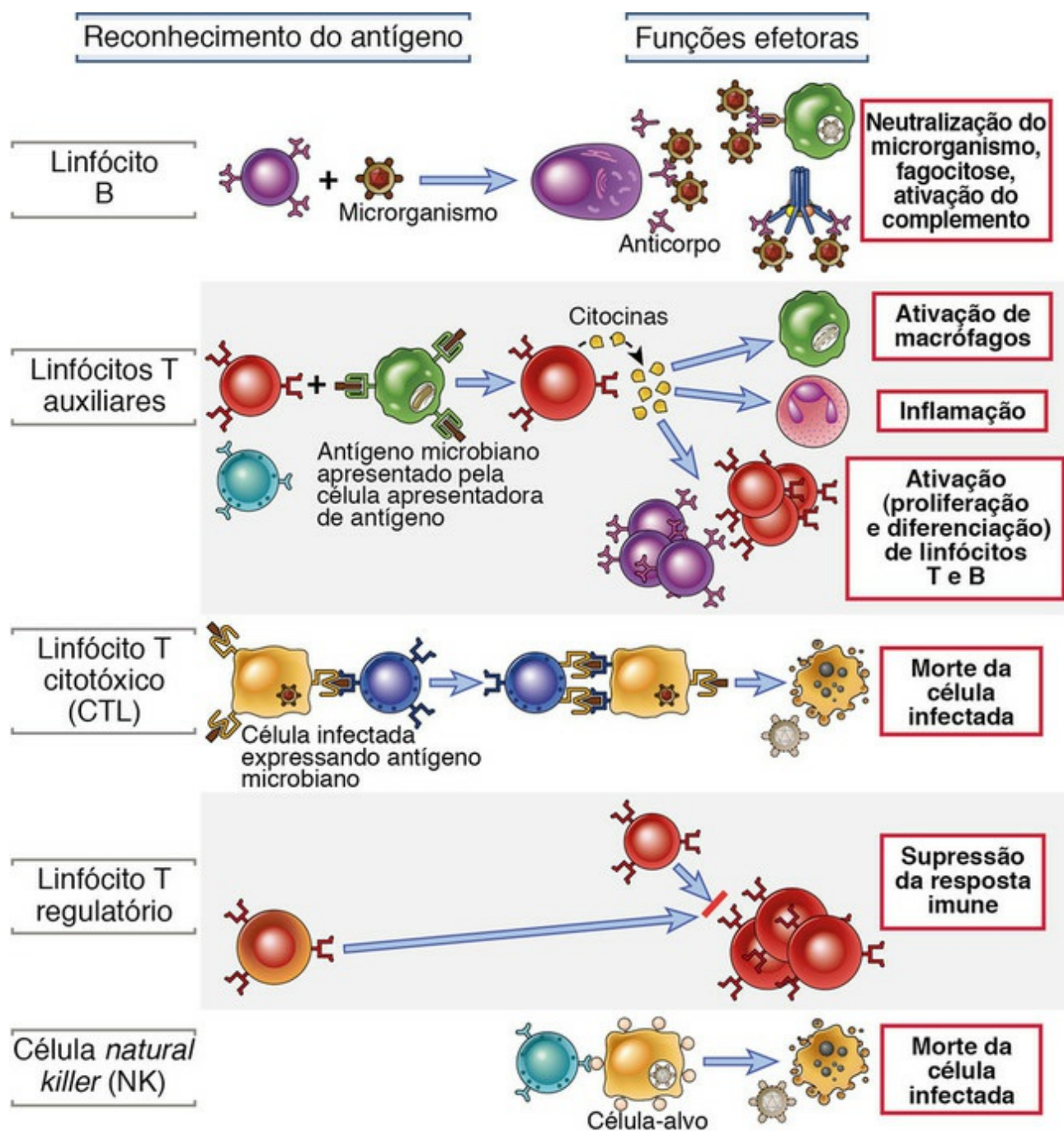


FIGURA 1-9 Classes de linfócitos.

As diversas classes de linfócitos reconhecem tipos distintos de antígenos, diferenciando-se em células efetoras, cuja função é eliminar os antígenos. Os linfócitos B reconhecem os antígenos solúveis ou de superfície, diferenciando-se em células secretoras de anticorpos. Os linfócitos T auxiliares reconhecem os antígenos na superfície das células apresentadoras de antígenos e secretam citocinas, que estimulam diversos mecanismos de imunidade e inflamação. Linfócitos T citotóxicos reconhecem antígenos em células infectadas e matam essas células. (Note que os linfócitos T reconhecem peptídeos que são apresentados por moléculas do MHC, discutidos no [Capítulo 3](#).) Células T reguladoras limitam a ativação de outros linfócitos, especialmente de células T, e previnem a autoimunidade. As células NK reconhecem as alterações na superfície das células infectadas, destruindo-as. As células NK são células da imunidade inata e todos os demais linfócitos são células do sistema imunológico adquirido.

Como mencionado, os linfócitos B são as únicas células capazes de produzir anticorpos; consequentemente, são responsáveis pela imunidade humoral. As

células B expressam anticorpos nas suas membranas, que servem de receptores para reconhecer antígenos e iniciam o processo de ativação das células. Antígenos solúveis e antígenos na superfície de patógenos e outras células se ligam a esses receptores antigênicos dos linfócitos B, iniciando o processo de ativação de células B. Isto leva à secreção de formas solúveis de anticorpos com a mesma especificidade para o antígeno dos receptores de membrana.

Os linfócitos T são responsáveis pela imunidade celular. Os receptores de antígenos dos linfócitos T reconhecem apenas fragmentos peptídicos de proteínas antigênicas que são ligados a moléculas de apresentação especializadas, chamadas de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*), na superfície de células especializadas, conhecidas como células apresentadoras de antígenos (Cap. 3). Entre os linfócitos T, as células T CD4⁺ são chamadas de **células T auxiliares**, porque ajudam os linfócitos B a produzir anticorpos e as células fagocitárias a ingerir os microrganismos. Os linfócitos T CD8⁺ são chamados de **linfócitos T citotóxicos** (CTL, do inglês, *cytotoxic T lymphocytes*), porque destroem as células infectadas por microrganismos intracelulares. Algumas células T CD4⁺ pertencem a uma subclasse especial que funciona para prevenir ou limitar a resposta imune; essas células são chamadas de **linfócitos T reguladores**. Outra classe de linfócitos é chamada de **células natural killer** (NK), que também matam células do infectadas do hospedeiro, mas, diferentemente das células B e T, elas não expressam receptores de antígenos distribuídos clonalmente. As células NK são componentes da imunidade inata, capaz de atacar rapidamente células infectadas.

Todos os linfócitos se originam de células-tronco na medula óssea (Fig. 1-10). **Os linfócitos B amadurecem na medula óssea, e os linfócitos T amadurecem em um órgão chamado timo.** Esses locais nos quais linfócitos maduros são produzidos (gerados) são chamados de **órgãos linfoides geradores**. Os linfócitos maduros saem dos órgãos linfoides geradores e entram na circulação e nos **órgãos linfoides periféricos**, onde podem encontrar o antígeno para o qual expressam receptores específicos.

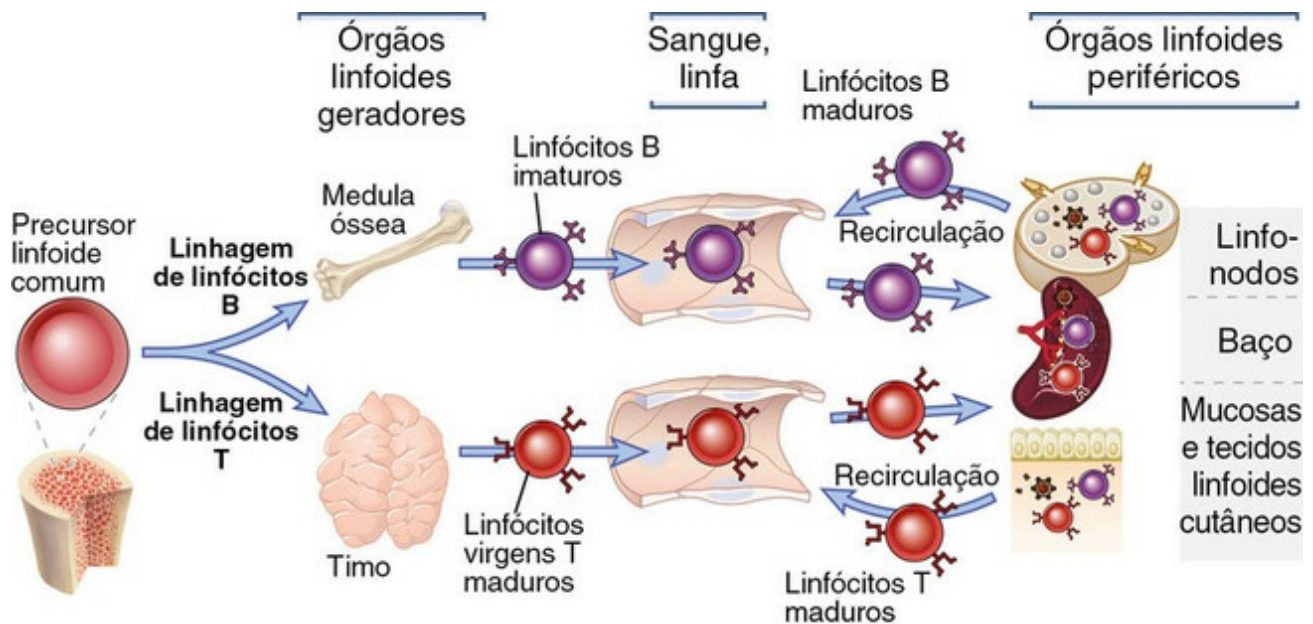
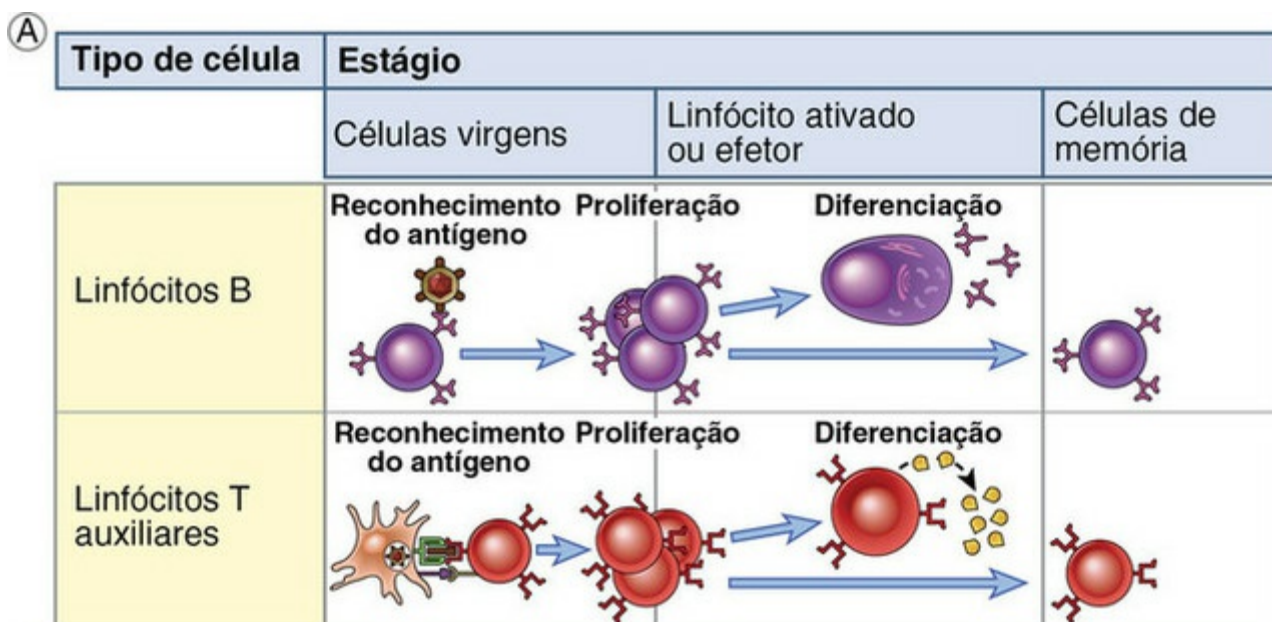


FIGURA 1-10 Amadurecimento dos linfócitos.

Os linfócitos se desenvolvem de precursores nos órgãos linfóides geradores (a medula óssea e o timo). Os linfócitos maduros entram nos órgãos linfóides periféricos, onde respondem aos antígenos estranhos e circulam pelo sangue e pela linfa.

Quando os linfócitos virgens reconhecem os antígenos microbianos e recebem sinais adicionais desencadeados pelos patógenos, os linfócitos específicos para o antígeno proliferam e se diferenciam em células efetoras e células de memória (Fig. 1-11). Os linfócitos virgens expressam receptores para antígenos, mas não desempenham as funções necessárias para eliminá-los. Essas células residem ou circulam entre os órgãos linfóides periféricos, sobrevivendo por várias semanas ou meses, esperando encontrar o antígeno e responder a ele. Se não forem ativados pelo antígeno, os linfócitos virgens morrem pelo processo de apoptose e são substituídos por novas células que se originaram de órgãos linfóides geradores. A diferenciação de linfócitos virgens em células efetoras e células de memória é iniciada pelo reconhecimento do antígeno, assegurando, assim, que a resposta imunológica que se desenvolve seja específica. As células efetoras são da progênie diferenciada de células virgens que têm a habilidade de produzir moléculas cuja função é eliminar antígenos. As células efetoras da linhagem dos linfócitos B são células que secretam anticorpos, conhecidas como **plasmócitos**. Os plasmócitos desenvolvem-se em resposta à estimulação antigênica nos órgãos linfóides periféricos, onde eles podem permanecer e produzir anticorpos. Células secretoras de anticorpos, chamadas **plasmoblastos**, também estão presentes no sangue. Algumas delas migram para a medula óssea, onde amadurecem para plasmócitos de vida longa e continuam a produzir pequenas quantidades de anticorpos até muito tempo depois de a infecção ser erradicada, proporcionando proteção imediata em caso de recorrência da infecção.



B

	Células virgens	Linfócito ativado ou efector	Célula de memória
Linfócitos T			
Migração	Preferencialmente para linfonodos periféricos	Preferencialmente para tecidos inflamados	Heterogênea: um subconjunto para os gânglios linfáticos, um subconjunto para mucosa e tecidos inflamados
Frequência de células responsivas a um antígeno em particular	Muito baixa	Alta	Baixa
Funções efectoras	Nenhuma	Secreção de citocina; atividade citotóxica	Nenhuma
Linfócitos B			
Isótipo de imunoglobulina de membrana (Ig)	IgM e IgD	Tipicamente IgG, IgA ou IgE	Tipicamente IgG, IgA ou IgE
Afinidade da Ig produzida	Relativamente baixa	Aumenta durante a resposta imunológica	Relativamente alta
Funções efectoras	Nenhuma	Secreção de anticorpos	Nenhuma

FIGURA 1-11 Estágios da vida dos linfócitos.

A, Os linfócitos virgens reconhecem antígenos estranhos, iniciando a resposta imunológica adquirida. Os linfócitos virgens necessitam de sinais adicionais para antígenos a fim de proliferarem e diferenciarem-se em células efectoras. Esses sinais adicionais não são mostrados. As células efectoras, que se desenvolvem a partir de células virgens, atuam a fim de eliminar antígenos. As células efectoras da linhagem dos linfócitos B são células secretoras de anticorpos (algumas das quais são de longa duração). As células efectoras da linhagem dos linfócitos T CD4⁺ produzem citocinas. (As células efectoras da linhagem de CD8 são CTL; elas não são mostradas.) Outra parte da progênie dos linfócitos estimulados pelo antígeno se diferencia em células de memória de longa duração. **B**, As características importantes das células virgens, efectoras e de memória das linhagens de linfócitos B e T estão resumidas. A geração e as funções das células efectoras, incluindo mudanças nos padrões de migração e tipos de imunoglobulina produzida, são descritas em capítulos

posteriores.

As células efetoras T CD4⁺ (células T auxiliares) produzem proteínas, chamadas **citocinas**, que ativam as células B, os macrófagos e outros tipos de células, mediando assim a função auxiliar dessa linhagem, e as células efetoras T CD8⁺ (CTL) possuem as engrenagens para destruir as células do hospedeiro que estão infectadas. O desenvolvimento e as funções dessas células efetoras são discutidos em outros capítulos. Os linfócitos efetores T possuem vida curta e morrem conforme o antígeno é eliminado.

As **células de memória**, também geradas da progênie de linfócitos estimulados pelo antígeno, sobrevivem por muito tempo na ausência do antígeno. Por esse motivo, a frequência das células de memória aumenta com a idade, provavelmente devido à exposição a microrganismos do meio ambiente. De fato, em um recém-nascido as células de memória originam menos de 5% das células T do sangue periférico, mas 50% ou mais em um adulto. As células de memória são funcionalmente silenciosas; elas não apresentam função efetora a não ser que sejam estimuladas pelo antígeno. Quando as células de memória encontram o mesmo antígeno que induziu o seu desenvolvimento, elas respondem rapidamente, iniciando respostas imunológicas secundárias. Os sinais que geram e mantêm as células de memória não são bem compreendidos, mas incluem as citocinas.

Células Apresentadoras de Antígenos

As portas comuns de entrada dos microrganismos – a pele, o trato gastrointestinal e o trato respiratório – contêm células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*) especializadas, localizadas no epitélio que capturam os antígenos, transportam-nos para os tecidos linfoides periféricos e os expõem (apresentam) aos linfócitos. Essa função de captura e apresentação de antígenos é mais bem conhecida em um tipo de célula chamado de **célula dendrítica**, que possui longos processos membranares superficiais. As células dendríticas capturam os antígenos proteicos dos patógenos que entram através do epitélio, transportando-os para os linfonodos regionais, onde apresentam porções do antígeno para serem reconhecidos pelos linfócitos T. Se um microrganismo penetrou através do epitélio, ele pode ser fagocitado pelos macrófagos que vivem nos tecidos e em diversos órgãos. Microrganismos ou seus antígenos que entram em órgãos linfoides podem ser capturados por células dendríticas ou macrófagos que residem nesses órgãos e ser apresentados a linfócitos. As células dendríticas são as APC mais eficazes para iniciar respostas de células T. O processo de apresentação do antígeno às células T é descrito no [Capítulo 3](#).

As células que são especializadas para apresentar antígenos aos linfócitos T possuem outra característica importante que dá a elas a capacidade de desencadear respostas das células T. Essas células especializadas respondem aos

microrganismos produzindo proteínas de superfície e proteínas secretadas que são necessárias, juntamente com o antígeno, para ativar os linfócitos T virgens para a proliferação e a diferenciação das células efetoras. As células especializadas que apresentam antígenos às células T e fornecem sinal de ativação adicional às vezes são chamadas de APC profissionais. As células APC profissionais prototípicas são células dendríticas, mas os macrófagos, células B e algumas outras células também podem desempenhar a mesma função em diversas respostas imunológicas.

Sabe-se bem menos a respeito das células que capturam os antígenos e os apresentam aos linfócitos B. Os linfócitos B podem reconhecer os antígenos microbianos (ou liberados ou sobre a superfície do patógeno), ou os macrófagos que revestem os canais linfáticos podem capturar os antígenos e apresentá-los às células B. Um tipo de célula chamado de **célula dendrítica folicular** reside nos centros germinativos dos folículos linfóides dos órgãos linfóides periféricos e apresenta antígenos que estimulam a diferenciação das células B nos folículos (Cap. 7). As células dendríticas foliculares (FDC, do inglês, *folicular dendritic cells*) não apresentam antígenos para as células T e diferem das células dendríticas que funcionam como APC profissionais para os linfócitos T.

Células Efetoras

As células que eliminam os microrganismos são chamadas de células efetoras, consistindo em linfócitos e outros leucócitos. Referimo-nos previamente às células efetoras das linhagens dos linfócitos B e T. A eliminação dos patógenos requer a participação de outros leucócitos não linfóides, como os granulócitos e os macrófagos. Esses leucócitos podem funcionar como células efetoras tanto na imunidade inata quanto na adquirida. Na imunidade inata, os macrófagos e alguns granulócitos reconhecem os microrganismos diretamente, eliminando-os (Cap. 2). Na imunidade adquirida, as substâncias produzidas pelos linfócitos B e T intensificam as atividades dos macrófagos e recrutam outros leucócitos e os ativam para destruírem microrganismos.

Tecidos do sistema imunológico

Os tecidos do sistema imunológico são formados pelos órgãos linfóides geradores, nos quais os linfócitos T e B amadurecem, tornando-se competentes para responder aos antígenos, e os órgãos linfóides periféricos, nos quais as respostas imunológicas secundárias aos microrganismos são iniciadas (Fig. 1-10). Os órgãos linfóides geradores (também denominados primários ou centrais) são descritos no Capítulo 4, quando é abordado o processo de amadurecimento dos linfócitos. A seção a seguir discrimina algumas características dos órgãos linfóides periféricos (ou secundários) importantes para o desenvolvimento da imunidade adquirida.

Órgãos Linfóides Periféricos

Os órgãos linfóides periféricos, que incluem os linfonodos, o baço e os sistemas imunológicos das mucosas e cutâneo, são organizados para otimizar as interações entre antígenos, APC e linfócitos de modo a estimular o desenvolvimento da imunidade adquirida. Os linfócitos T e B precisam localizar os microrganismos que entram em qualquer lugar do corpo, responder a eles e eliminá-los. Além disso, conforme discutido anteriormente, no sistema imunológico normal uma quantidade muito pequena desses linfócitos é específica para qualquer antígeno. Não é possível para os poucos linfócitos específicos para qualquer antígeno patrulhar todos os locais de entrada do antígeno. A organização anatômica dos órgãos linfóides periféricos permite que as APC concentrem os antígenos nesses órgãos e os linfócitos localizem e respondam aos microrganismos. Essa organização é complementada por uma capacidade incrível dos linfócitos de circularem pelo corpo, de maneira que os linfócitos virgens se dirijam preferencialmente para os órgãos especializados, nos quais os antígenos estão concentrados, e as células efetoras se desloquem para os locais de infecção onde os microrganismos são eliminados. Além disso, diversos tipos de linfócitos precisam se comunicar para gerar respostas imunológicas eficazes. Por exemplo, células T auxiliares específicas para um antígeno interagem com e auxiliam os linfócitos B específicos para aquele mesmo antígeno, levando à produção de anticorpos. Reunir essas células raras para que interajam de maneira produtiva é uma função importante dos órgãos linfóides.

Os **linfonodos** são agregados nodulares encapsulados de tecido linfoide, localizados ao longo dos canais linfáticos por todo o corpo (Fig. 1-12). Fluido é expelido constantemente dos vasos sanguíneos em todos os epitélios e tecidos conjuntivos e na maioria dos órgãos parenquimatosos. Esse fluido, chamado **linfa**, é drenado pelos vasos linfáticos dos tecidos até os linfonodos, e, por fim, retorna à circulação sanguínea. Consequentemente, a linfa contém uma mistura de substâncias absorvidas dos epitélios e dos tecidos. Conforme a linfa passa pelos linfonodos, as APC localizadas nos linfonodos podem identificar os antígenos dos patógenos que possam ter entrado nos tecidos. Além disso, as células dendríticas capturam os antígenos dos microrganismos do epitélio e outros tecidos e os transportam para os linfonodos. O resultado deste processo de captura e transporte de antígenos é que os antígenos dos microrganismos que entram através do epitélio ou que colonizam os tecidos se concentram nos linfonodos que drenam a região.

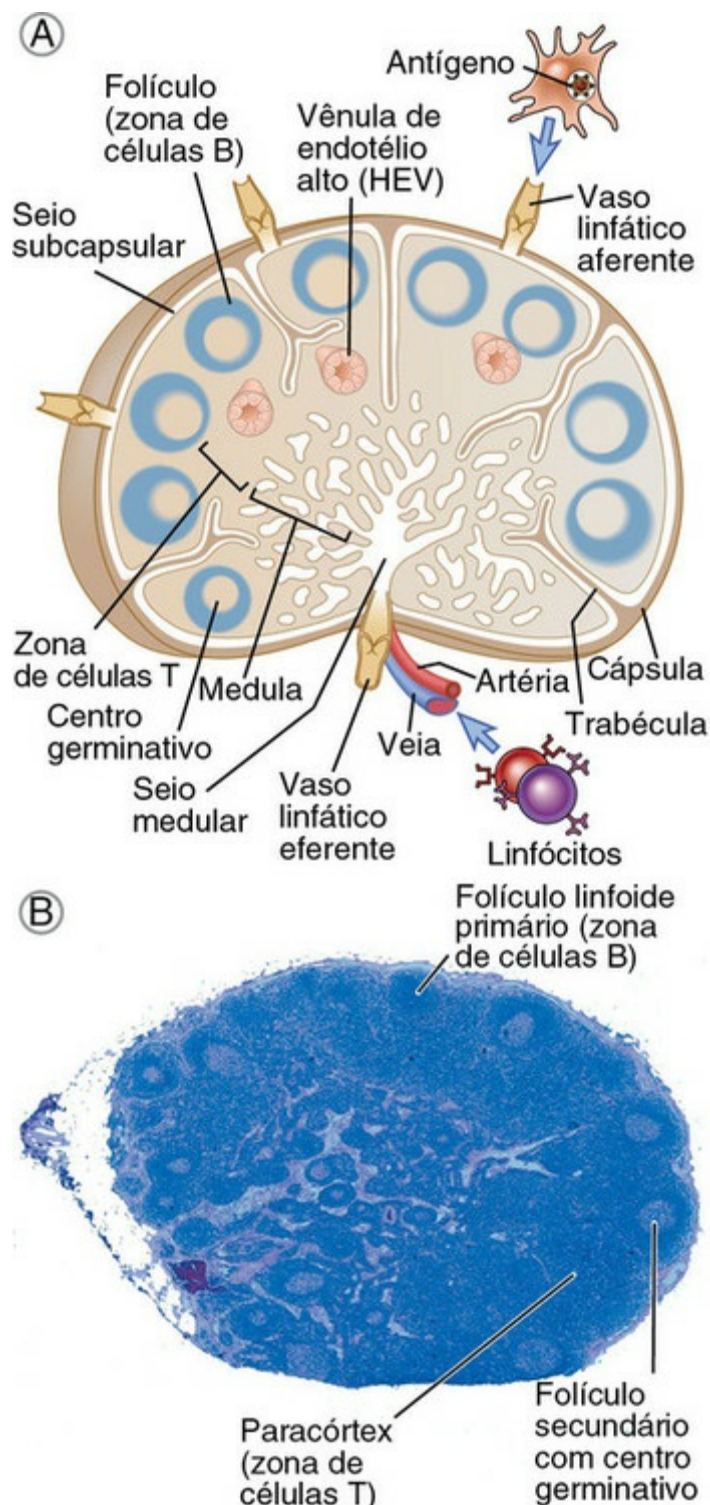


FIGURA 1-12 A morfologia dos linfonodos.

A, O diagrama esquemático mostra a organização estrutural de um linfonodo.

B, Microfotografia óptica mostrando um corte transversal de um linfonodo com numerosos folículos no córtex, alguns contendo áreas centrais de coloração mais clara (centros germinativos).

O **baço** é um órgão abdominal altamente vascularizado, que desempenha o mesmo papel que os linfonodos na resposta imunológica às infecções que ganham acesso ao sangue (Fig. 1-13). O sangue que entra no baço circula por uma rede de canais (sinusoides). Os antígenos presentes no sangue são aprisionados e concentrados pelas células dendríticas e macrófagos no baço. Este contém uma grande quantidade de células fagocitárias que ingerem e destroem os patógenos presentes no sangue.

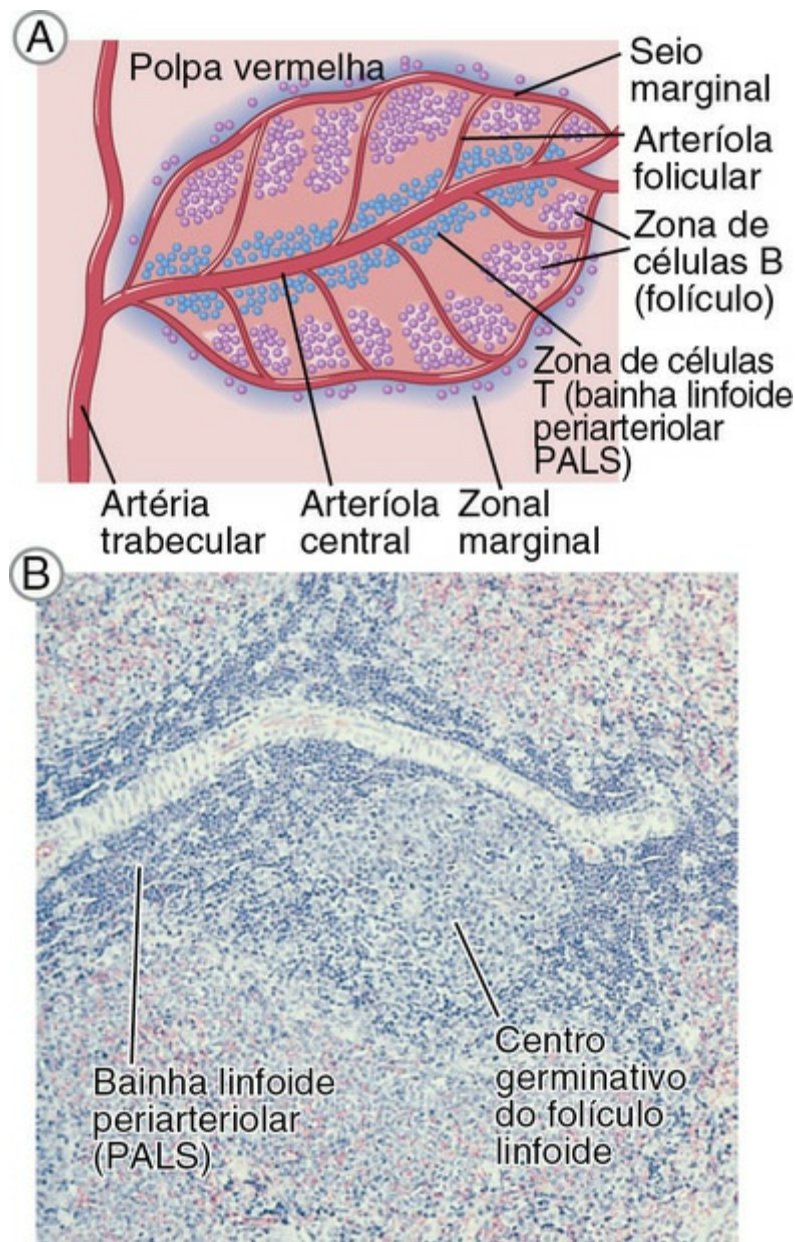


FIGURA 1-13 A morfologia do baço.

A, Diagrama esquemático mostrando uma arteríola esplênica cercada por uma bainha linfoide periarteriolar (PALS) e um folículo ligado a ela contendo um centro germinativo proeminente. A PALS e os folículos linfoides formam a polpa branca. **B**, Microfotografia óptica de uma secção do baço mostrando uma arteríola com a PALS e um folículo com um centro germinativo. Eles estão cercados pela polpa vermelha, que é rica em sinusoides vasculares.

O **sistema imunológico cutâneo** e o **sistema imunológico mucoso** são coleções especializadas de tecidos linfoides, APC e moléculas efetoras localizadas no interior e sob o epitélio da pele e tratos gastrointestinal e respiratório, respectivamente. Embora a maior parte das células imunológicas nesses tecidos seja difusamente dispersa sob as barreiras epiteliais, existem coleções discretas de linfócitos e APC organizadas de maneira semelhante à dos linfonodos. Por exemplo, as amígdalas, na faringe, e as placas de Peyer, no intestino, são exemplos de tecido linfoide associado às mucosas (Fig. 1-14). A qualquer momento, pelo menos um quarto dos linfócitos do corpo está nas mucosas (refletindo o grande tamanho desses tecidos), e muitos desses linfócitos são células de memória. Os tecidos linfoides cutâneo e mucoso são locais em que

ocorrem respostas imunológicas aos antígenos que penetram nos epitélios. Um desafio para os sistemas imunológicos cutâneo e mucoso consiste em eles serem capazes de responder a patógenos, mas não reagirem às enormes quantidades de microrganismos comensais normalmente inofensivos e presentes nas barreiras epiteliais. Isto se dá por meio de vários mecanismos não totalmente compreendidos, incluindo a ação de células T reguladores e células dendríticas, que suprimem ao invés de ativar linfócitos T.

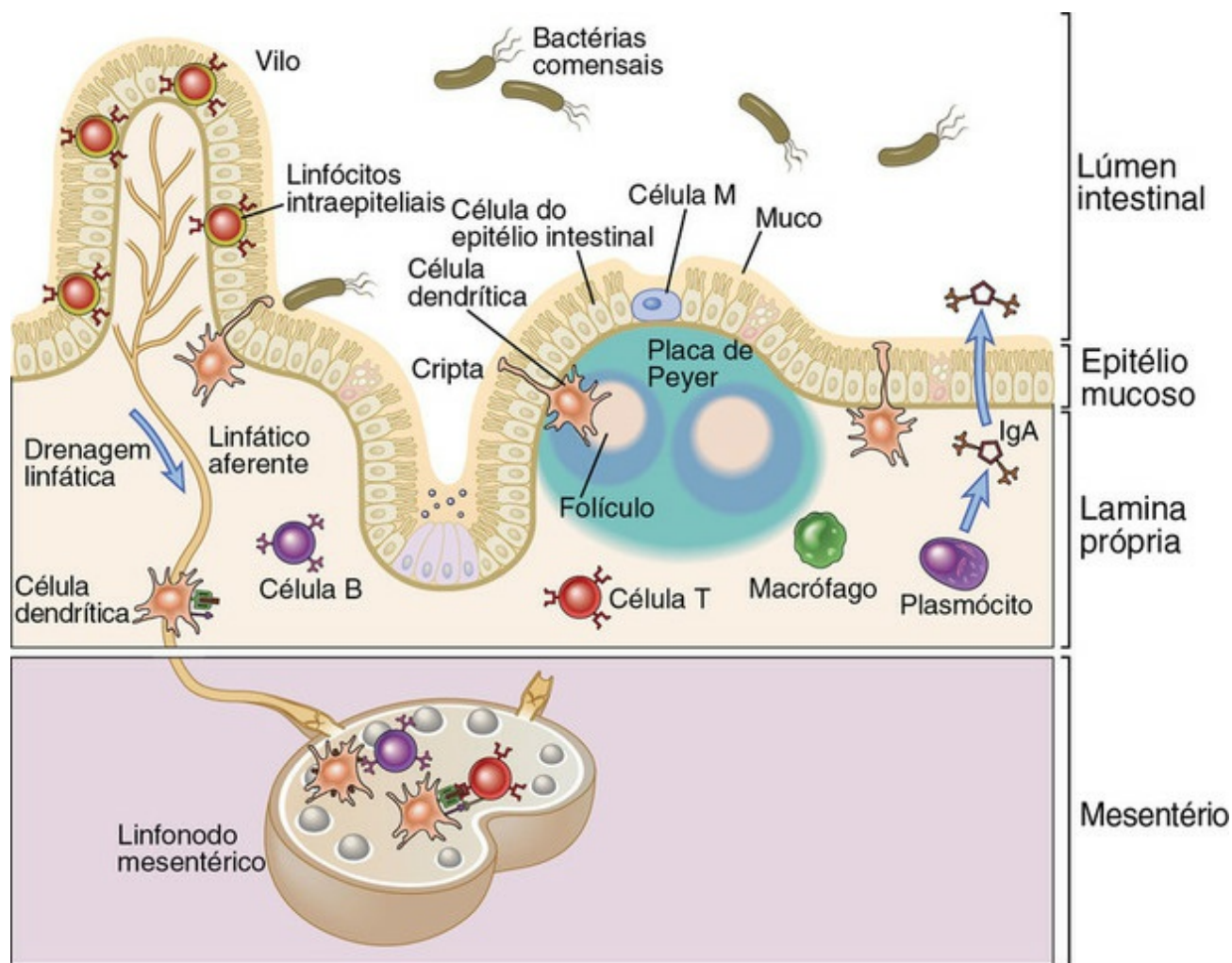


FIGURA 1-14 Sistema imunológico mucoso.

O diagrama esquemático do sistema imunológico mucoso utiliza o intestino delgado como exemplo. Muitas bactérias comensais estão presentes no lúmen. O epitélio secretor de muco oferece uma barreira inata à invasão de microrganismos (discutida no [Cap. 2](#)). Células epiteliais especializadas, como as células M, promovem o transporte de antígenos do lúmen para os tecidos subjacentes. Células na lâmina própria, incluindo células dendríticas, linfócitos T e macrófagos, oferecem defesa imunológica inata e adquirida contra microrganismos invasores; algumas dessas células são organizadas em estruturas especializadas, tais como as placas de Peyer no intestino delgado. A imunoglobulina A (IgA) é um tipo de anticorpo produzido em abundância nos tecidos mucosos que é transportado para o lúmen, onde se liga a microrganismos e os neutraliza ([Cap. 8](#)).

Os linfócitos T e os linfócitos B são segregados em compartimentos anatômicos diferentes nos órgãos linfoides periféricos ([Fig. 1-15](#)). Nos linfonodos, as células B

se concentram em estruturas discretas, chamadas de **folículos**, localizadas na periferia ou córtex. Se as células B em um folículo responderam recentemente a um antígeno, o folículo pode apresentar uma área central levemente corada chamada de **centro germinativo**. O papel dos centros germinativos na produção de anticorpos é descrito no [Capítulo 7](#). Os linfócitos T são concentrados fora, mas adjacentes aos folículos, no paracórtex. Os folículos contêm as FDC descritas anteriormente que estão envolvidas na ativação das células B, enquanto o paracórtex contém as células dendríticas que apresentam os antígenos aos linfócitos T. No baço, os linfócitos T estão concentrados na bainha linfoide periarteriolar que circunda as pequenas arteríolas, enquanto as células B residem nos folículos.

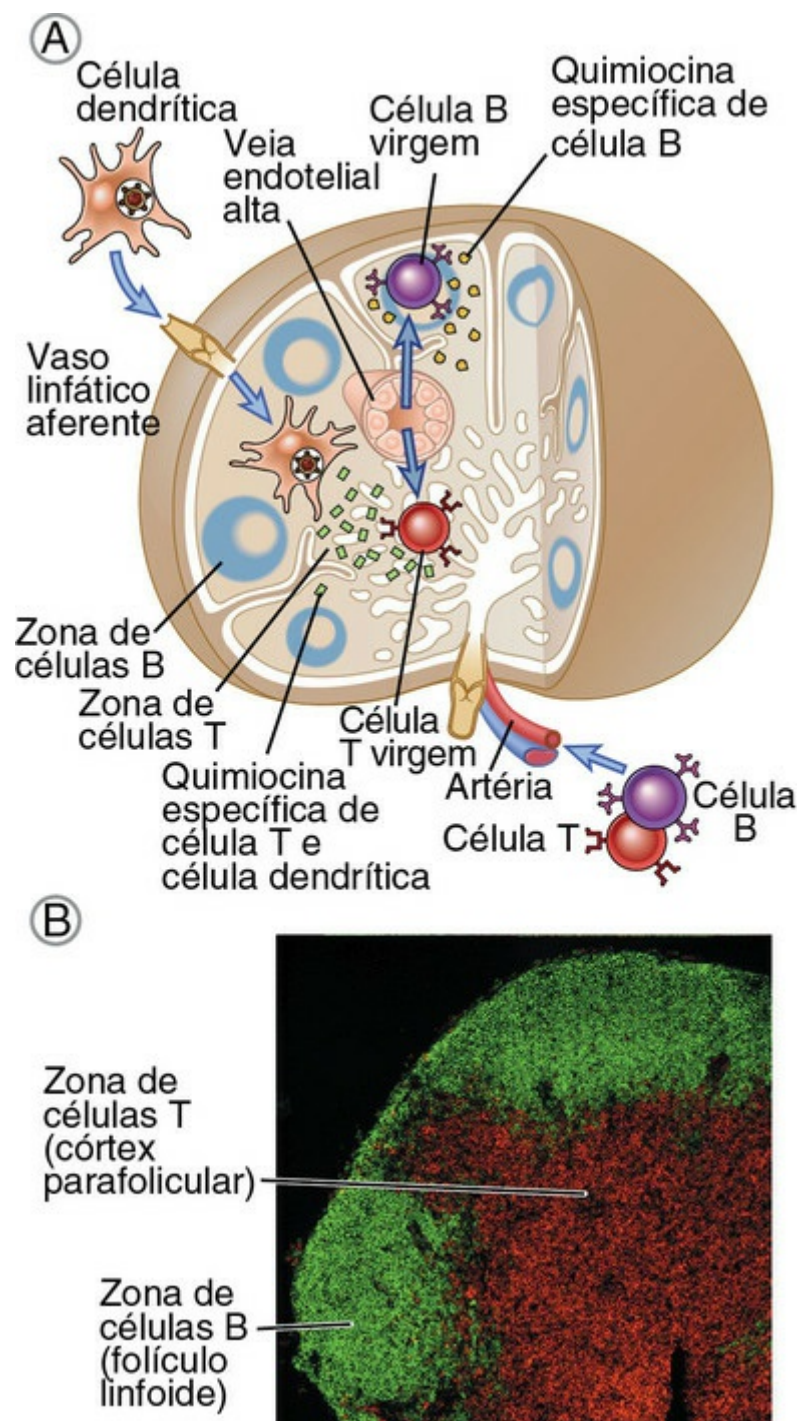


FIGURA 1-15 Segregação dos linfócitos T e B em diferentes regiões dos

órgãos linfoides periféricos.

A, O diagrama esquemático mostra o caminho pelo qual os linfócitos T e B virgens migram para as diversas áreas de um linfonodo. Os linfócitos virgens B e T entram através de uma vênula endotelial alta (HEV), mostrada aqui em um corte transversal, sendo encaminhados para as diversas áreas dos linfonodos pelas quimiocinas produzidas nessas áreas, e se ligam seletivamente a cada tipo celular. Também é exibida a migração das células dendríticas que capturam os antígenos dos epitélios, entram pelos vasos linfáticos aferentes e migram para as áreas ricas em células T ([Cap. 3](#)). **B,** Nesse corte histológico de um linfonodo, os linfócitos B, localizados nos folículos, estão corados em verde, e as células T, no córtex parafolicular, são coradas em vermelho por meio da imunofluorescência. Nessa técnica, um corte do tecido é corado com anticorpos específicos para células T ou B ligados a fluorocromos, que emitem cores diferentes quando estimulados pelos comprimentos de onda apropriados. A segregação anatômica das células T e B também é vista no baço (não mostrada aqui). (Cortesia dos Drs. Kathryn Pape e Jennifer Walter, University of Minnesota Medical School, Minneapolis.)

A organização anatômica dos órgãos linfoides periféricos é rigidamente controlada para permitir o desenvolvimento das respostas imunológicas após a estimulação pelos antígenos. Os linfócitos B são atraídos para os folículos e retidos neles por causa da ação de uma classe de citocinas chamadas **quimiocinas** (citocinas quimiotáticas, quimiocinas e outras citocinas são discutidas mais detalhadamente nos capítulos posteriores). As FDC nos folículos constantemente secretam uma quimiocina em particular para a qual as células B virgens expressam um receptor, chamado CXCR5. A quimiocina que se liga ao CXCR5 atrai as células B do sangue para os folículos dos órgãos linfoides. Similarmente, as células T são segregadas no paracórtex dos linfonodos e na bainha linfóide periarteriolar do baço, pois os linfócitos T virgens expressam um receptor, denominado CCR7, que reconhece as quimiocinas produzidas nessas regiões do linfonodo e baço. Consequentemente, os linfócitos T são recrutados do sangue para a região do córtex parafolicular do linfonodo e bainhas linfoides periarteriolares do baço. Quando os linfócitos são ativados por antígenos, eles alteram sua expressão dos receptores de quimiocinas. As células B e T, então, migram em direção umas às outras, encontrando-se na periferia dos folículos, onde as células T auxiliares interagem e ajudam as células B a se diferenciarem em células produtoras de anticorpos ([Cap. 7](#)). Portanto, essas populações de linfócitos são mantidas separadas umas das outras até que haja utilidade em sua interação, após a exposição ao antígeno. Isto é um excelente exemplo de como a estrutura de órgãos linfoides garante que as células que reconheceram e responderam a um antígeno interajam e comuniquem-se umas com as outras apenas quando necessário.

Muitos dos linfócitos ativados, especialmente as células T, finalmente saem do linfonodo, pelos vasos linfáticos eferentes, e do baço, pelas veias. Esses linfócitos ativados entram na circulação sanguínea e podem atingir locais distantes de infecção.

Recirculação dos Linfócitos e Migração para os Tecidos

Os linfócitos virgens recirculam constantemente entre o sangue e os órgãos linfoides periféricos, onde podem ser ativados por antígenos para tornarem-se células efetoras, e os linfócitos efetores migram dos tecidos linfoides para os locais de infecção, onde os patógenos são eliminados (Fig. 1-16). Assim, os linfócitos, em estágios distintos de suas vidas, migram para os diversos locais onde sua função é necessária. A migração de linfócitos efetores para locais de infecção é mais relevante para os linfócitos T, pois as células T efetoras precisam localizar e eliminar os microrganismos nesses locais. Em contrapartida, os plasmócitos não precisam migrar para locais de infecção, mas, em vez disso, eles secretam anticorpos e estes entram no sangue, onde eles podem se ligar a patógenos ou toxinas hematogênicas. Além disso, anticorpos podem ser transportados a locais de tecidos de infecção pela circulação.

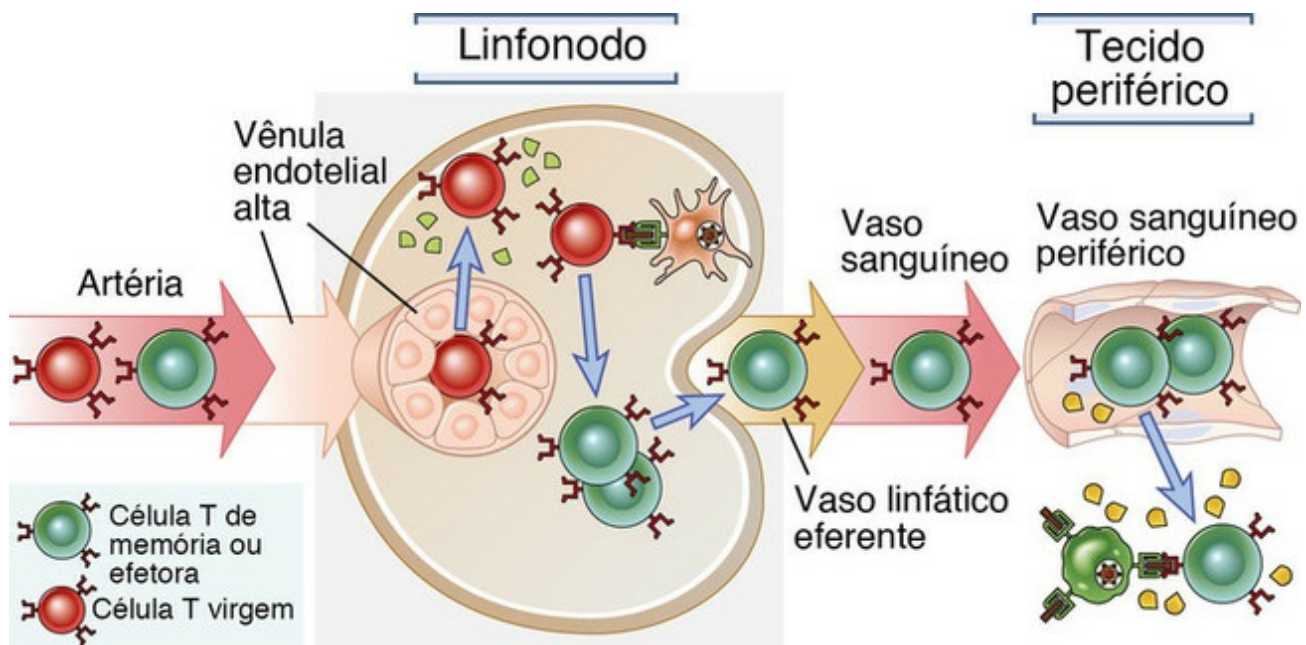


FIGURA 1-16 Migração dos linfócitos T.

Os linfócitos T virgens migram do sangue, pelas vênulas endoteliais altas, para a zona de células T dos linfonodos, onde são ativados pelos antígenos. As células T ativadas saem dos linfonodos, entram no sangue e migram, de preferência, para os locais de infecção e inflamação nos tecidos periféricos. As moléculas de adesão envolvidas na ligação das células T às células endoteliais são descritas no [Capítulo 6](#).

Os linfócitos T virgens que amadureceram no timo e entraram na circulação migram para os linfonodos, onde podem encontrar antígenos que entram pelos vasos linfáticos, drenando os epitélios e os órgãos parenquimatosos. Essas células entram nos linfonodos pelas vênulas pós-capilares especializadas, chamadas de **vênulas endoteliais altas** (HEV, do inglês, *high endothelial venules*). As moléculas de adesão usadas pelas células T para se ligarem ao endotélio são descritas no [Capítulo 6](#). Quimiocinas produzidas nas zonas de células T dos linfonodos e apresentadas em superfícies de HEV se ligam ao receptor de quimiocina CCR7

expresso em células T virgens, o que faz as células T se ligarem firmemente às HEV. As células T virgens, então, migram para a zona da célula T, onde antígenos são apresentados por células dendríticas. As células B virgens também entram nos tecidos linfoides, mas depois migram para folículos em resposta a quimiocinas que ligam o CXCR5, o receptor de quimiocina expresso nessas células B.

No linfonodo, se uma célula T encontra um antígeno que reconhece especificamente em uma célula dendrítica, aquela célula T forma conjugados estáveis com a célula dendrítica e, então, é ativada. Esse encontro entre um antígeno e um linfócito específico é provavelmente um evento aleatório, mas a maioria das células T no corpo circula através de alguns linfonodos pelo menos uma vez ao dia. Como mencionado e descrito mais detalhadamente no [Capítulo 3](#), a probabilidade de a célula T correta encontrar seu antígeno está aumentada nos órgãos linfoides periféricos, especialmente os linfonodos, porque os antígenos microbianos estão concentrados na mesma região desses órgãos pela qual as células T virgens circulam. Desse modo, as células T encontram o antígeno que elas podem reconhecer e essas células T são ativadas para que se proliferem e se diferenciem. Células virgens que não encontraram antígenos específicos deixam os linfonodos e entram novamente na circulação. As células efectoras que são geradas mediante ativação de células T migram preferencialmente para os tecidos infectados por microrganismos, onde os linfócitos T desempenham sua função de erradicar a infecção. Sinais específicos controlam esses padrões precisos de migração de células T virgens e ativadas ([Cap. 6](#)).

Os linfócitos B que reconhecem e respondem ao antígeno em folículos do linfonodo diferenciam-se em células secretoras de anticorpos, que permanecem nos linfonodos ou migram para a medula óssea ([Cap. 7](#)).

As células T de memória consistem em diferentes populações; algumas células circulam pelos linfonodos, onde podem desenvolver respostas secundárias aos antígenos capturados, e por outras células que migram para locais de infecção, onde podem responder rapidamente para eliminar a infecção.

Sabemos menos a respeito da circulação através do baço ou outros tecidos linfoides. O baço não possui HEV, mas o padrão geral de migração dos linfócitos virgens através desse órgão é provavelmente semelhante à migração através dos linfonodos.

Visão geral da resposta imunológica aos microrganismos

Agora que descrevemos os principais componentes do sistema imunológico, é útil resumir as características fundamentais da resposta imunológica aos microrganismos. O foco aqui é a função fisiológica do sistema imune – defesa contra infecções. Em capítulos subsequentes, cada uma dessas características será

discutida em mais detalhes.

Resposta Imune Inata Inicial aos Micróbios

A principal barreira entre o hospedeiro e o meio ambiente são os epitélios da pele e dos tratos gastrointestinal e respiratório. Os microrganismos infecciosos entram através dessas vias e tentam colonizar o hospedeiro. O epitélio serve simultaneamente como uma barreira física e funcional contra infecções, impedindo a entrada de microrganismos e interferindo com seu crescimento através da produção de agentes antimicrobianos naturais. Se os microrganismos forem capazes de atravessar esse epitélio e entrar nos tecidos e na circulação, eles encontram os mecanismos de defesa da imunidade inata, o qual é projetado para reagir rapidamente contra os microrganismos e seus produtos. Os fagócitos, incluindo os neutrófilos e os macrófagos, ingerem os microrganismos para dentro de vesículas e os destroem pela produção de substâncias microbicidas nas suas vesículas. Os macrófagos e as células dendríticas que encontram os microrganismos também secretam citocinas, que desempenham várias funções.

As duas principais reações celulares da imunidade inata são a **inflamação**, que é induzida por citocinas e outras moléculas e serve para trazer leucócitos e proteínas plasmáticas ao local de infecção ou lesão, e a **defesa antiviral**, que é mediada por interferons tipo I (uma família particular de citocinas) e células NK. Muitas proteínas plasmáticas estão envolvidas na defesa do hospedeiro, incluindo as proteínas do sistema complemento, as quais são ativadas por microrganismos e cujos produtos matam os microrganismos e os recobrem (opsonizam) para a fagocitose pelos macrófagos e neutrófilos. Em adição ao combate a infecções, a resposta imunológica inata estimula a imunidade adaptativa subsequente provendo sinais que são essenciais para a iniciação da resposta de linfócitos T e B específicos de antígeno. As ações combinadas dos mecanismos da imunidade inata podem erradicar várias infecções e manter outros patógenos sob controle até que a resposta imunológica adquirida mais potente seja ativada.

Resposta Imune Adquirida

O sistema imunológico adquirido utiliza as seguintes estratégias para combater a maioria dos microrganismos:

- Anticorpos secretados ligam-se aos micróbios extracelulares, bloqueiam sua capacidade de infectar células do hospedeiro e promovem sua ingestão e subsequente destruição por fagócitos.
- Fagócitos ingerem os micróbios e os destroem, e as células T auxiliares aumentam as capacidades microbicidas dos fagócitos.
- Células T auxiliares recrutam leucócitos para destruir micróbios e intensificam a função de barreira epitelial para expelir microrganismos.
- Os linfócitos T citotóxicos destroem as células infectadas pelos

microrganismos que são inacessíveis aos anticorpos.

As respostas imunes adquiridas se desenvolvem por etapas, cada uma das quais corresponde a reações particulares dos linfócitos (Fig. 1-17).

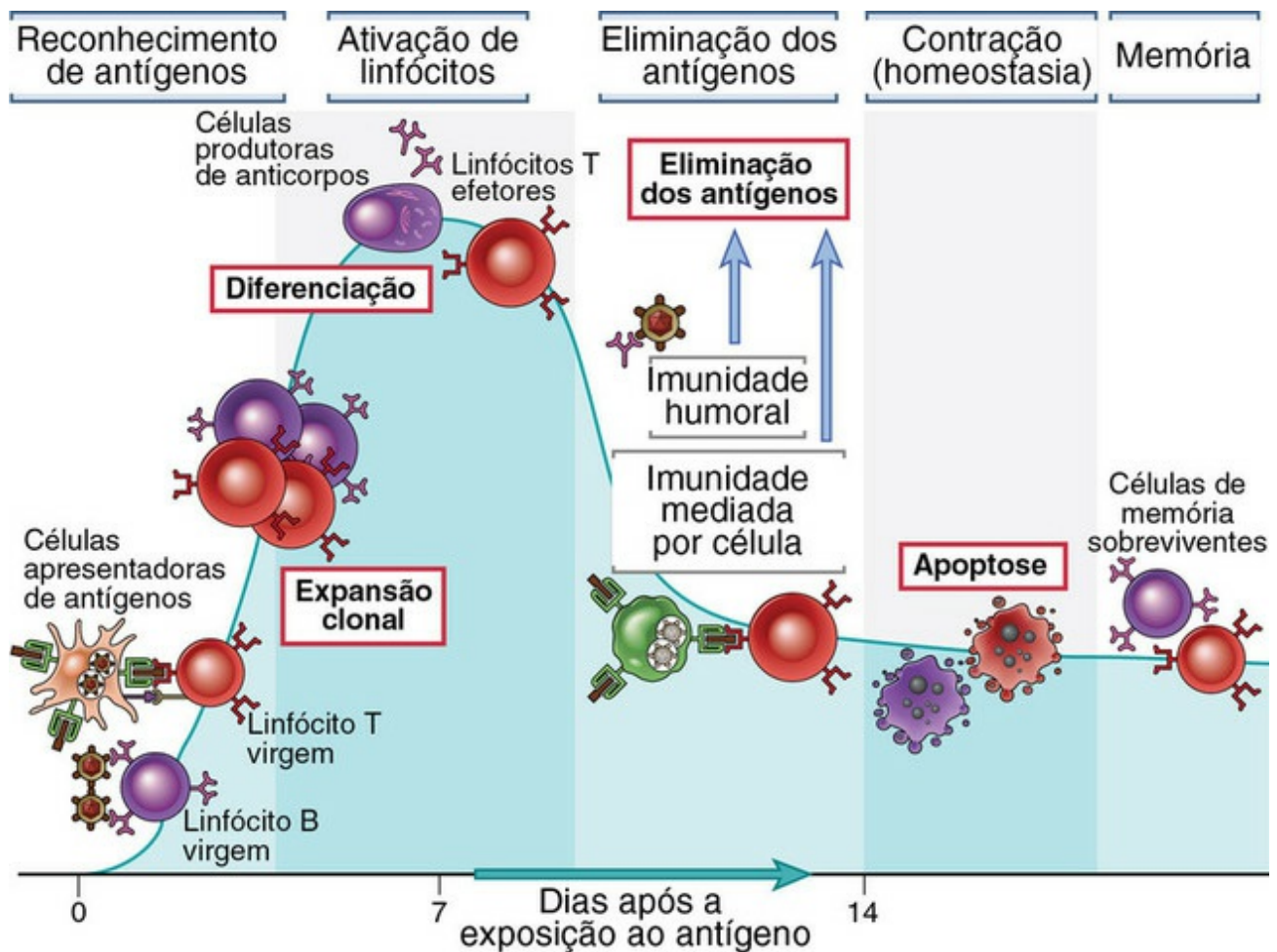


FIGURA 1-17 As fases da resposta imunológica adquirida.

A resposta imunológica adquirida consiste em fases sequenciais:

reconhecimento do antígeno por linfócitos específicos, ativação dos linfócitos e eliminação do antígeno (fase efetora). A resposta declina conforme os linfócitos estimulados pelo antígeno morrem por apoptose, restaurando o estado de equilíbrio basal chamado de homeostasia, e as células específicas para o antígeno que sobrevivem são responsáveis pela memória. A duração de cada fase pode variar nas diversas respostas imunológicas. Esses princípios se aplicam à imunidade humoral (mediada pelos linfócitos B) e à imunidade celular (mediada pelos linfócitos T).

Captura e Exposição dos Antígenos Microbianos

Os microrganismos que entram através do epitélio e seus antígenos proteicos são capturados pelas células dendríticas, residentes nesse epitélio, e as células ligadas aos antígenos são transportadas para os nódulos linfáticos. Os antígenos proteicos são processados pelas células dendríticas para gerar peptídeos que são expostos na superfície das APC, ligados às moléculas de MHC. As células T virgens reconhecem esses complexos peptídeos-MHC e essa é a primeira etapa na

inicialização da resposta das células T. Os antígenos proteicos também são reconhecidos pelos linfócitos B nos folículos linfoides de órgãos linfoides periféricos. Os polissacarídeos e outros antígenos não proteicos são capturados nos órgãos linfoides e reconhecidos pelos linfócitos B, mas não pelas células T.

Como parte da resposta imunológica inata, as células dendríticas que apresentam os antígenos às células T virgens são ativadas para expressar moléculas chamadas de coestimuladoras e para secretar citocinas, ambas as quais são necessárias, juntamente com o antígeno, para estimular a proliferação e a diferenciação dos linfócitos T. A resposta imunológica inata a alguns microrganismos e antígenos polissacarídeos também resulta na ativação do sistema complemento, que gera a depuração de produtos de proteínas que possuem diversas funções imunológicas. Alguns produtos gerados pelo complemento intensificam a proliferação e a diferenciação de linfócitos B. Por conseguinte, o antígeno (muitas vezes designado por sinal 1) e as moléculas produzidas durante as respostas imunológicas inatas (sinal 2) funcionam de forma cooperativa para ativar os linfócitos específicos ao antígeno. O requerimento para o microrganismo disparar o sinal 2 assegura que a resposta imunológica adquirida seja induzida por microrganismos e não por uma substância inofensiva. Os sinais gerados nos linfócitos pela ocupação dos receptores antigênicos e receptores para coestimuladores leva à transcrição de vários genes, os quais codificam para citocinas, receptores para citocinas, moléculas efetoras e proteínas que controlam a sobrevivência e o ciclo celular. Todas essas moléculas estão envolvidas nas respostas dos linfócitos.

Imunidade Mediada por Célula: Ativação dos Linfócitos T e Eliminação dos Microrganismos Associados a Células

Quando as células T virgens são ativadas pelos antígenos e pelos coestimuladores nos órgãos linfoides, elas secretam citocinas que atuam como fatores de crescimento e respondem a outras citocinas secretadas pelas APC. A combinação de sinais (antígeno, coestimuladores e citocinas) estimula a proliferação das células T e sua diferenciação a células T efetoras. As células T efetoras geradas nos órgãos linfoides podem migrar de volta para o sangue e então para qualquer lugar onde o antígeno (ou microrganismo) esteja presente. Essas células efetoras são reativadas pelos antígenos nos locais de infecção e desempenham as funções responsáveis pela eliminação dos microrganismos. Diversas classes de células T se diferenciam em células efetoras com propriedades funcionais distintas. As células T auxiliares secretam citocinas e expressam moléculas de superfície que medeiam suas funções. Algumas destas células T auxiliares ativadas atuam a fim de recrutar neutrófilos e outros leucócitos para locais de infecção. Outras células auxiliares ativam macrófagos para matar microrganismos ingeridos e, ainda assim, outras células T auxiliares permanecem nos órgãos linfoides e ajudam linfócitos B. As CTL matam diretamente as células com microrganismos em seu citoplasma. Esses microrganismos podem ser vírus que infectam muitos tipos

celulares ou bactérias que são ingeridas pelos macrófagos, mas que aprenderam a escapar das vesículas dos fagócitos para o citoplasma (onde ficam inacessíveis à maquinaria de morte dos fagócitos, que são confinadas às vesículas). Pela destruição das células infectadas, as CTL eliminam os reservatórios de infecção.

Imunidade Humoral: Ativação dos Linfócitos B e Eliminação dos Microrganismos Extracelulares

Na ativação, os linfócitos B proliferam e então se diferenciam em células plasmáticas que secretam diferentes classes de anticorpos com diferentes funções. Muitos antígenos polissacarídicos e lipídicos têm múltiplos determinantes antigênicos idênticos (epítomos) que são capazes de ocupar muitas moléculas receptoras para os antígenos em cada célula B e iniciar o processo de ativação da célula B. Antígenos proteicos, globulares típicos, não são capazes de se ligar a vários receptores antigênicos, e a resposta completa das células B aos antígenos proteicos requer ajuda das células T $CD4^+$. As células B ingerem os antígenos proteicos, os degradam e expõem peptídeos ligados às moléculas de MHC para o reconhecimento pelas células T auxiliares. As células T auxiliares expressam citocinas e proteínas de superfície celular, as quais trabalham juntas para ativar as células B.

Muitas das descendentes dos clones das células B expandidas se diferenciam em células secretoras de anticorpos. Cada célula B secreta anticorpos que têm os mesmos sítios de ligação ao antígeno dos anticorpos de superfície das células (receptores nas células B) que primeiramente reconheceram os antígenos. Os polissacarídeos e os lipídios estimulam a secreção principalmente de uma classe de anticorpos chamada de imunoglobulina M (IgM). Os antígenos proteicos estimulam as células T auxiliares, que induzem a produção dos anticorpos de diferentes classes (IgG, IgA e IgE). Essa produção de diferentes anticorpos, todos com a mesma especificidade, é chamada de **mudança de classe de cadeia pesada** (ou **isótipo**), que aumenta a capacidade de defesa na resposta do anticorpo, permitindo aos anticorpos possuírem várias funções. As células T auxiliares também estimulam a produção de anticorpos com grande afinidade aos antígenos. Esse processo, chamado de **maturação da afinidade**, aumenta a qualidade da resposta imunológica humoral.

A resposta imunológica humoral defende contra os microrganismos de diversas maneiras. Os anticorpos se ligam aos microrganismos e os impedem de se desligarem das células infectadas, neutralizando assim os microrganismos. Os microrganismos recobertos com anticorpos (opsonizados) são alvos para a fagocitose, porque os fagócitos (os neutrófilos e os macrófagos) expressam receptores para os anticorpos. Adicionalmente, os anticorpos ativam o sistema complemento, gerando fragmentos de proteína que promovem a fagocitose e a destruição dos microrganismos. Tipos especializados de anticorpos e de mecanismos de transporte para anticorpos têm papéis distintos em sítios anatômicos particulares, incluindo a luz dos tratos respiratório e gastrointestinal

ou a placenta e o feto.

Declínio da Resposta Imune e da Memória Imunológica

A maioria dos linfócitos efetores induzidos por um patógeno infeccioso morre por apoptose depois que o microrganismo é eliminado, retornando, então, o sistema imunológico para seu estado de repouso basal, chamado de **homeostasia**. Isso ocorre porque os microrganismos provêm estímulo essencial para a sobrevivência e a ativação dos linfócitos, e porque as células efetoras têm vida curta. Por esse motivo, assim que o estímulo é eliminado, os linfócitos ativados deixam de viver. A ativação inicial dos linfócitos gera células de memória de vida longa, as quais podem sobreviver por anos após a infecção e montam respostas rápidas e vigorosas para um encontro repetido com o antígeno.

Resumo

- ✳ A função fisiológica do sistema imunológico é proteger os indivíduos contra as infecções.
- ✳ A imunidade inata é a primeira linha de defesa, mediada por células e moléculas que estão sempre presentes e prontas para eliminar os microrganismos infecciosos.
- ✳ A imunidade adquirida é mediada por linfócitos estimulados por antígenos microbianos, requer expansão e diferenciação clonal dos linfócitos antes de ela ser efetiva, e responde de forma mais eficaz contra cada exposição sucessiva a um microrganismo.
- ✳ Os linfócitos são as células do sistema imunológico adquirido e as únicas células com receptores distribuídos clonalmente bastante específicos para diferentes antígenos.
- ✳ A imunidade adquirida é formada pela imunidade humoral, na qual os anticorpos neutralizam e erradicam os microrganismos extracelulares e toxinas, e a imunidade celular, na qual os linfócitos T erradicam os patógenos intracelulares.
- ✳ A resposta imunológica adquirida consiste em fases sequenciais: reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos, ativação dos linfócitos para que proliferem e se diferenciem em células efetoras e de memória, eliminação dos microrganismos, declínio da resposta imunológica e memória duradoura.
- ✳ Existem diferentes populações de linfócitos que desempenham funções distintas e que podem ser diferenciadas pela expressão superficial de determinadas moléculas na membrana.
- ✳ Os linfócitos B são as únicas células que produzem anticorpos. Os linfócitos B expressam anticorpos de membrana, que reconhecem os antígenos, e a progênie de células B ativadas, chamadas plasmócitos, secretam anticorpos, que neutralizam e eliminam os antígenos.
- ✳ Os linfócitos T reconhecem fragmentos peptídicos dos antígenos proteicos

apresentados por outras células. Os linfócitos T auxiliares produzem citocinas que ativam as células fagocitárias para que destruam os microrganismos ingeridos, recrutem linfócitos e ativem os linfócitos B para que produzam anticorpos. Linfócitos T citotóxicos (CTL) matam as células infectadas, hospedando os micróbios no citoplasma.

- ✳ As células apresentadoras de antígeno (APC), capturam os antígenos dos microrganismos que entram pelos epitélios, concentrando-os nos órgãos linfoides e apresentando-os às células T para reconhecimento.
- ✳ Os linfócitos e as APC se organizam nos órgãos linfoides periféricos, onde as respostas imunológicas são iniciadas e desenvolvidas.
- ✳ Os linfócitos virgens circulam através dos órgãos linfoides periféricos em busca de antígenos estranhos. Os linfócitos T efetores migram para locais periféricos de infecção, onde eles atuam a fim de eliminar microrganismos infecciosos. Os plasmócitos permanecem nos órgãos linfoides e na medula óssea, de onde secretam anticorpos que entram na circulação, encontram os microrganismos e os eliminam.

Perguntas de revisão

1. Quais são os dois tipos de imunidade adquirida e que tipos de microrganismos essas respostas imunológicas combatem?
2. Quais são as principais classes de linfócitos e como suas funções se diferenciam?
3. Quais são as diferenças importantes entre os linfócitos T e B virgens, efetores e de memória?
4. Em que região dos linfonodos os linfócitos T e B estão localizados e como é mantida sua separação anatômica?
5. Como os linfócitos T virgens e efetores diferem em seus padrões de migração?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

CAPÍTULO 2

Imunidade Inata

A Defesa Inicial Contra as Infecções

ASPECTOS GERAIS E ESPECIFICIDADE DAS RESPOSTAS IMUNES INATAS

RECEPTORES CELULARES PARA OS MICRORGANISMOS E CÉLULAS DANIFICADAS

- Receptores Tipo Toll
- Receptores Tipo NOD e o Inflamassoma
- Outros Receptores Celulares da Imunidade Inata

COMPONENTES DA IMUNIDADE INATA

- Barreiras Epiteliais
- Fagócitos: Neutrófilos e Monócitos/Macrófagos
- Células Dendríticas
- Mastócitos
- Células *Natural Killer*
- Outras Classes de Linfócitos
- Sistema Complemento
- Outras Proteínas Plasmáticas da Imunidade Inata
- Citocinas da Imunidade Inata

REAÇÕES IMUNES INATAS

- Inflamação
- Defesa Antiviral
- Regulação das Respostas Imunes Inatas

EVASÃO MICROBIANA DA IMUNIDADE INATA

O PAPEL DA IMUNIDADE INATA NA ESTIMULAÇÃO DAS RESPOSTAS DA IMUNIDADE ADQUIRIDA

RESUMO

À medida que organismos multicelulares como plantas, invertebrados e vertebrados surgiram durante a evolução, eles tiveram de desenvolver mecanismos para se defender contra infecções por microrganismos e para

eliminar células danificadas e necróticas. Os mecanismos de defesa que evoluíram primeiro estão sempre presentes no organismo, prontos para reconhecer e eliminar microrganismos e células mortas; portanto, esse tipo de defesa do hospedeiro é conhecido como **imunidade inata**, também chamada de imunidade natural ou imunidade nativa. As células e moléculas responsáveis pela imunidade inata constituem o sistema imunológico inato.

A imunidade inata é a primeira etapa essencial na defesa do hospedeiro contra as infecções. Ela ataca microrganismos com eficiência e é capaz de controlar e, até mesmo, erradicar infecções. A resposta imune inata é capaz de combater microrganismos imediatamente na infecção, mas, em contrapartida, a resposta imune adquirida precisa ser induzida pelo antígeno e, portanto, é tardia. A resposta imune inata também instrui o sistema imunológico adquirido a responder aos diversos microrganismos de maneira eficaz para o seu combate. A imunidade inata também é uma participante-chave na depuração de tecidos mortos e na inicialização do reparo.

Antes de considerarmos a imunidade adquirida, o tópico principal deste livro, discutiremos, neste capítulo, as reações iniciais de defesa da imunidade inata. A discussão concentra-se nas três perguntas a seguir:

1. Como o sistema imunológico inato reconhece os microrganismos e as células danificadas?
2. Como os diversos componentes do sistema imunológico inato combatem os diversos tipos de microrganismos?
3. Como as reações imunológicas inatas estimulam a resposta imunológica adquirida?

Aspectos gerais e especificidade das respostas imunes inatas

O sistema imunológico inato desempenha suas funções de defesa com um conjunto restrito de reações, que são mais limitadas que as respostas mais variadas e especializadas da imunidade adquirida. A especificidade da imunidade inata também difere da especificidade dos linfócitos, o sistema de reconhecimento da imunidade adquirida, em vários aspectos ([Fig. 2-1](#)).

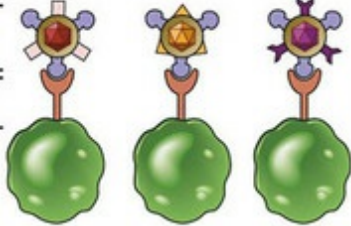
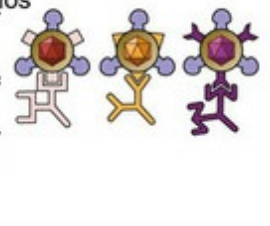
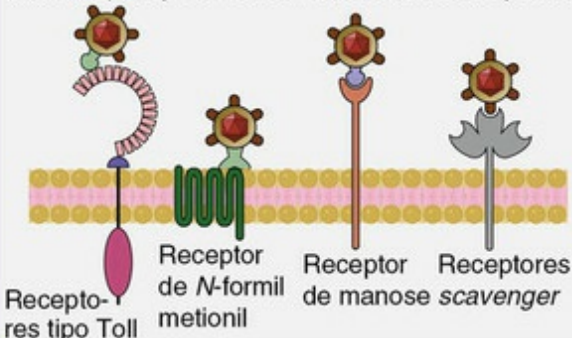
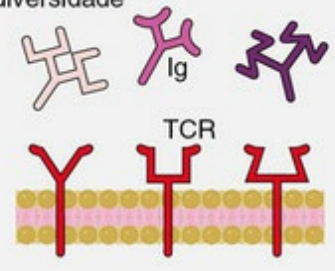
	Imunidade inata	Imunidade adquirida
Especificidade	Para estruturas que são parte de classes de microrganismos (padrões moleculares associados a patógenos) ou células danificadas (padrões moleculares associados ao dano) Microrganismos diferentes Receptores de manose idênticos 	Para estruturas detalhadas de moléculas microbianas (antígenos); podem reconhecer antígenos não microbianos Microrganismos diferentes Moléculas de anticorpo distintas 
Receptores	Codificados na linha do germe; diversidade limitada (receptores de reconhecimento de padrão)  Receptores tipo Toll Receptor de N-formil metionil Receptor de manose Receptores scavenger	Codificados por genes produzidos pela recombinação somática de segmentos de genes; grande diversidade  Ig TCR
Distribuição dos receptores	Não clonais; receptores idênticos em todas as células de mesma linhagem	Clonais; clones de linfócitos com especificidades distintas expressam diferentes receptores
Discriminação entre próprio e não próprio	Sim; células do hospedeiro não são reconhecidas ou elas podem expressar moléculas que previnem reações imunológicas inatas	Sim; baseada na seleção contra linfócitos reativos próprios; pode ser imperfeita (dando chance para a autoimunidade)

FIGURA 2-1 A especificidade das imunidades inata e adquirida.

A tabela resume as características importantes da especificidade e dos receptores das imunidades inata e adquirida, com exemplos selecionados ilustrados. Ig, Imunoglobulina (anticorpo); TCR, receptor de célula T.

Os dois principais tipos de reações do sistema imunológico inato são a **inflamação** e a **defesa antiviral**. A inflamação consiste no acúmulo e na ativação de leucócitos e proteínas plasmáticas em locais de infecção ou lesão tecidual. Essas células e proteínas atuam em conjunto para matar, sobretudo, microrganismos extracelulares e para eliminar tecidos danificados. A defesa imunológica inata contra vírus intracelulares é mediada principalmente por células *natural killer* (NK), que matam células infectadas por vírus, e por citocinas chamadas interferons tipo I, que bloqueiam a replicação viral dentro das células do hospedeiro.

O sistema imunológico inato normalmente responde da mesma maneira em encontros subsequentes com um patógeno, enquanto o sistema imunológico adquirido responde de maneira mais eficaz a cada encontro sucessivo com um patógeno. Em outras palavras, o sistema imunológico inato não se lembra de encontros anteriores com microrganismos e redefine a linha basal após cada encontro, ao passo que o sistema imunológico adquirido se lembra de encontros com microrganismos e reage de maneira mais intensa após cada encontro. Esse

fenômeno da memória imunológica no sistema imunológico adquirido assegura que as reações de defesa do hospedeiro sejam altamente eficazes contra infecções repetidas ou persistentes, e a memória é a base para o modo como a vacina atua.

O sistema imunológico inato reconhece estruturas que são comuns a diversas classes de microrganismos e que não estão presentes nas células normais do hospedeiro. Os mecanismos da imunidade inata reconhecem e respondem a um número limitado de moléculas microbianas, muito menores que o número quase ilimitado de antígenos microbianos e não microbianos que são reconhecidos pelo sistema imunológico adquirido. Cada componente do sistema imunológico inato pode reconhecer muitas bactérias, vírus ou fungos. Por exemplo, os fagócitos expressam receptores para o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), e outros receptores para peptidoglicanos, cada qual presente em muitas espécies bacterianas, mas não produzido pelas células dos mamíferos. Outros receptores de fagócitos reconhecem resíduos manoses terminais, que são típicos de bactérias, mas não de glicoproteínas dos mamíferos. As células dos mamíferos reconhecem e respondem ao ácido ribonucleico de dupla-hélice (dsRNA) encontrado em muitos vírus, mas não em células dos mamíferos, e aos nucleotídeos (CpG) ricos em CG não metilados, que são comuns no DNA bacteriano, mas não são encontrados no DNA dos mamíferos. As moléculas microbianas que estimulam a imunidade inata são muitas vezes chamadas de **padrões moleculares associados ao patógeno** (PAMP, do inglês, *pathogen-associated molecular patterns*), para indicar que elas estão presentes em agentes infecciosos (patógenos) e são compartilhadas por micróbios do mesmo tipo (*i.e.*, eles são padrões moleculares). Os receptores da imunidade inata que reconhecem essas estruturas compartilhadas são chamados de **receptores de reconhecimento de padrões**.

Os componentes da imunidade inata evoluíram para reconhecer estruturas que geralmente são essenciais para a sobrevivência e a infectividade dos microrganismos. Esta característica da imunidade inata a torna um mecanismo de defesa altamente eficaz, pois um patógeno não pode escapar da imunidade inata simplesmente pela mutação ou por não expressar os alvos de reconhecimento: os microrganismos que não expressam formas funcionais dessas estruturas perdem sua capacidade de infectar e colonizar o hospedeiro. Por sua vez, os patógenos frequentemente escapam da imunidade adquirida pela mutação dos antígenos que são reconhecidos pelos linfócitos, pois tais antígenos normalmente não são essenciais para a sobrevivência dos patógenos.

O sistema imunológico inato também reconhece moléculas que são liberadas das células danificadas ou necróticas. Essas moléculas são chamadas de **padrões moleculares associados ao dano** (DAMP, do inglês, *damage-associated molecular patterns*). As respostas subsequentes aos DAMP servem para eliminar as células danificadas e para iniciar os processos de reparo tecidual.

Os receptores do sistema imunológico inato estão codificados na linhagem germinativa, não sendo produzidos pela recombinação somática dos genes. Esses receptores de reconhecimento de padrão codificados na linhagem germinativa

evoluíram como uma adaptação protetora dos organismos multicelulares contra microrganismos potencialmente danosos. Em contraste, os receptores de antígenos dos linfócitos, ou seja, anticorpos e receptores das células T, são produzidos pela recombinação somática dos genes do receptor durante a fase de amadurecimento dessas células (Cap. 4). A recombinação genética pode gerar muito mais receptores estruturalmente diferentes do que os que podem ser produzidos pelos genes herdados naturalmente, mas esses receptores diferentes não podem apresentar uma especificidade predeterminada para os microrganismos. Consequentemente, a especificidade da imunidade adquirida é muito mais diversa do que a da imunidade inata, e o sistema imunológico adquirido é capaz de reconhecer muito mais estruturas quimicamente distintas. Estima-se que a população total de linfócitos possa reconhecer até um bilhão de antígenos diferentes; em outras palavras, esses linfócitos expressam até um bilhão de receptores de antígenos, cada qual com uma especificidade única. Em contrapartida, todos os receptores da imunidade inata reconhecem menos de mil padrões microbianos. Além disso, os receptores do sistema imunológico adquirido são distribuídos clonalmente, ou seja, cada clone de linfócitos (células B e células T) tem um receptor específico para um determinado antígeno. Em contraste, no sistema imunológico inato os receptores não são distribuídos clonalmente; ou seja, receptores idênticos são expressos em todas as células de um determinado tipo, como os macrófagos. Consequentemente, muitas células da imunidade inata podem reconhecer e responder ao mesmo microrganismo.

O sistema imunológico inato não reage contra o hospedeiro. Essa incapacidade do sistema imunológico inato de reagir contra as células e moléculas do hospedeiro, ou “próprias”, resulta em parte da especificidade inerente da imunidade inata para estruturas microbianas e em parte do fato de a expressão das células dos mamíferos de moléculas reguladoras evitar reações imunológicas inatas. O sistema imunológico adquirido também discrimina entre próprio e não próprio; no sistema imunológico adquirido são produzidos linfócitos capazes de reconhecer autoantígenos, mas eles são destruídos ou desativados ao se encontrarem com os autoantígenos.

A resposta imunológica inata pode ser considerada como uma série de reações que proporcionam defesa nos seguintes estágios de infecções microbianas:

- Nos portais de entrada para microrganismos: a maior parte das infecções microbianas é adquirida através do epitélio da pele e dos sistemas gastrointestinal e respiratório. Os primeiros mecanismos de defesa ativos nesses locais são epitélios oferecendo barreiras físicas e moléculas antimicrobianas e células linfoides nesses epitélios.
- Nos tecidos: microrganismos que rompem o epitélio, bem como células mortas em tecidos, são detectados por macrófagos residentes, células dendríticas e outras células sentinelas. Algumas dessas células reagem principalmente a citocinas secretoras, que iniciam o processo de inflamação, e fagócitos destroem os microrganismos e eliminam as células danificadas.
- No sangue: proteínas plasmáticas, incluindo proteínas do sistema

complemento, reagem contra microrganismos e promovem sua destruição.

- Vírus promovem reações especiais, incluindo a produção de interferons em células infectadas que inibem a infecção de outras células e a morte de células infectadas pelas células NK.

Discutiremos de maneira mais detalhada esses componentes da imunidade natural e suas reações posteriormente neste capítulo. Começamos com uma consideração de como microrganismos, células danificadas e outras substâncias estranhas são detectados e de como as respostas imunes são desencadeadas.

Receptores celulares para os microrganismos e células danificadas

Os receptores usados pelo sistema imunológico inato para reagir contra os microrganismos e células danificadas são expressos nos fagócitos, células dendríticas e muitos outros tipos celulares, incluindo os linfócitos e as células epiteliais e endoteliais. Esses receptores são expressos em diferentes compartimentos celulares onde os microrganismos podem estar localizados. Muitos estão presentes na superfície celular; outros estão presentes no retículo endoplasmático e são rapidamente recrutados para as vesículas (endossomas) dentro das quais os produtos microbianos são ingeridos; e ainda outros estão no citosol, onde eles funcionam como sensores dos microrganismos citoplasmáticos (Fig. 2-2). Alguns desses receptores respondem aos produtos de células danificadas e a uma variedade de substâncias estranhas, como cristais depositados em células e tecidos. Esses receptores para PAMP e DAMP pertencem a várias famílias de proteína.

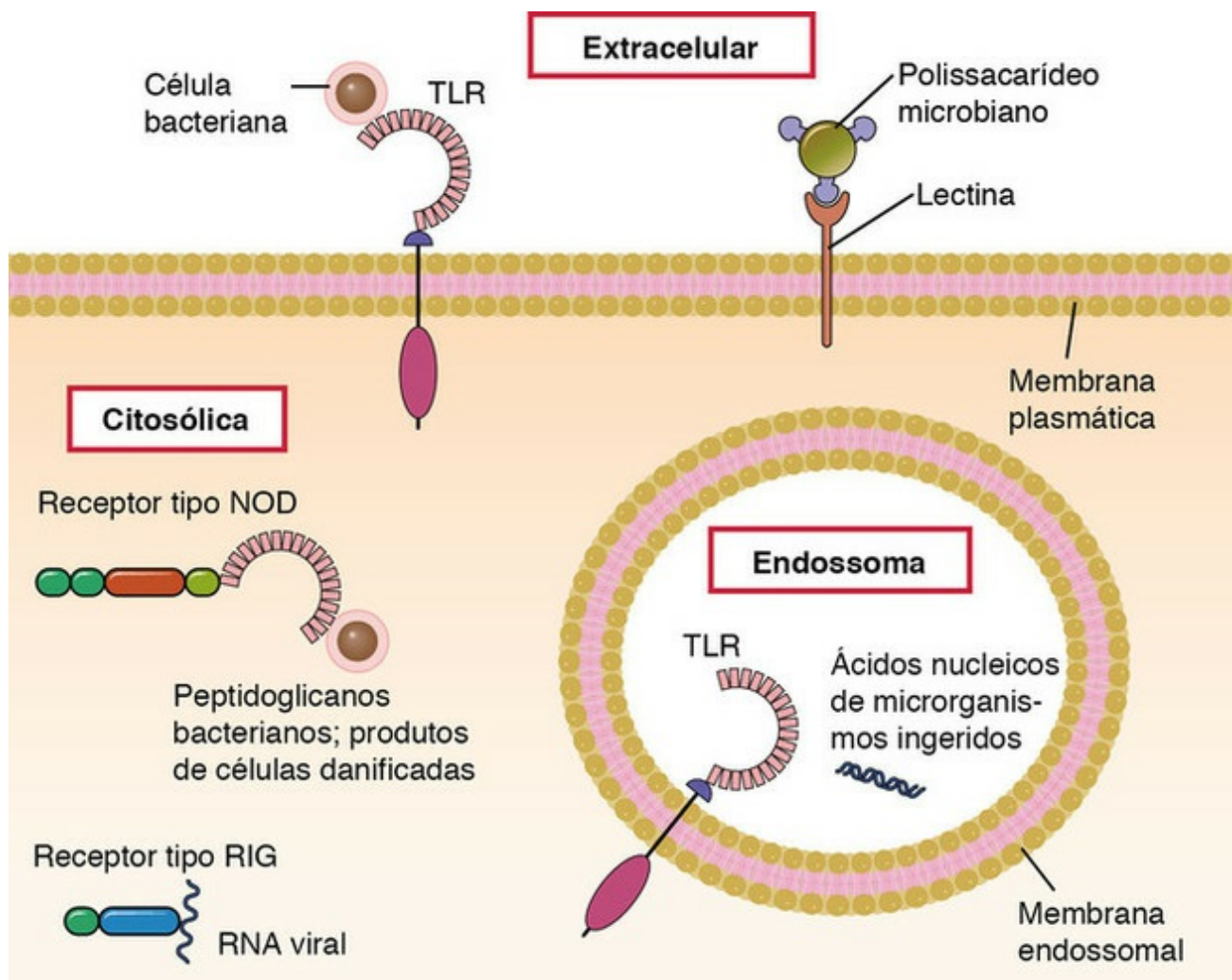


FIGURA 2-2 Localizações celulares dos receptores do sistema imune inato. Alguns receptores, como certos receptores tipo Toll (TLR) e lectinas, localizam-se nas superfícies das células; outros TLR ficam em endossomas. Alguns receptores para ácidos nucleicos virais, peptídeos bacterianos e produtos de células danificadas ficam no citoplasma. O NOD e a RIG referem-se aos membros fundadores das famílias de receptores citosólicos estruturalmente homólogos para produtos bacterianos e virais, respectivamente. (Seus nomes completos são históricos e não refletem suas funções.) Existem quatro famílias principais de receptores celulares na imunidade inata: TLR, CLR (receptores de lectina tipo C), NLR (receptores tipo NOD) e RLR (receptores tipo RIG).

Receptores Tipo Toll

Os **receptores tipo Toll** (TLR, do inglês, *Toll-like receptors*) são homólogos a uma proteína da *Drosophila*, chamada *Toll*, que foi descoberta por sua participação no desenvolvimento da mosca e mais tarde mostrou ser essencial para a proteção das moscas contra as infecções. Diferentes receptores são específicos para diferentes componentes dos microrganismos (Fig. 2-3). O TLR-2 reconhece vários lipoglicanos bacterianos; os TLR-3, 7 e 8 são específicos para ácidos nucleicos virais (p. ex., dsRNA); o TLR-4 é específico para o LPS (endotoxina), o TLR-5, para uma proteína flagelar bacteriana chamada flagelina, e o TLR-9, para oligonucleotídeos CpG não metilados, que são mais abundantes no DNA microbiano do que no DNA dos mamíferos. Muitos TLR estão presentes na

superfície celular, onde reconhecem os produtos dos microrganismos extracelulares, e outros TLR estão nos endossomas, para dentro dos quais os microrganismos são ingeridos.

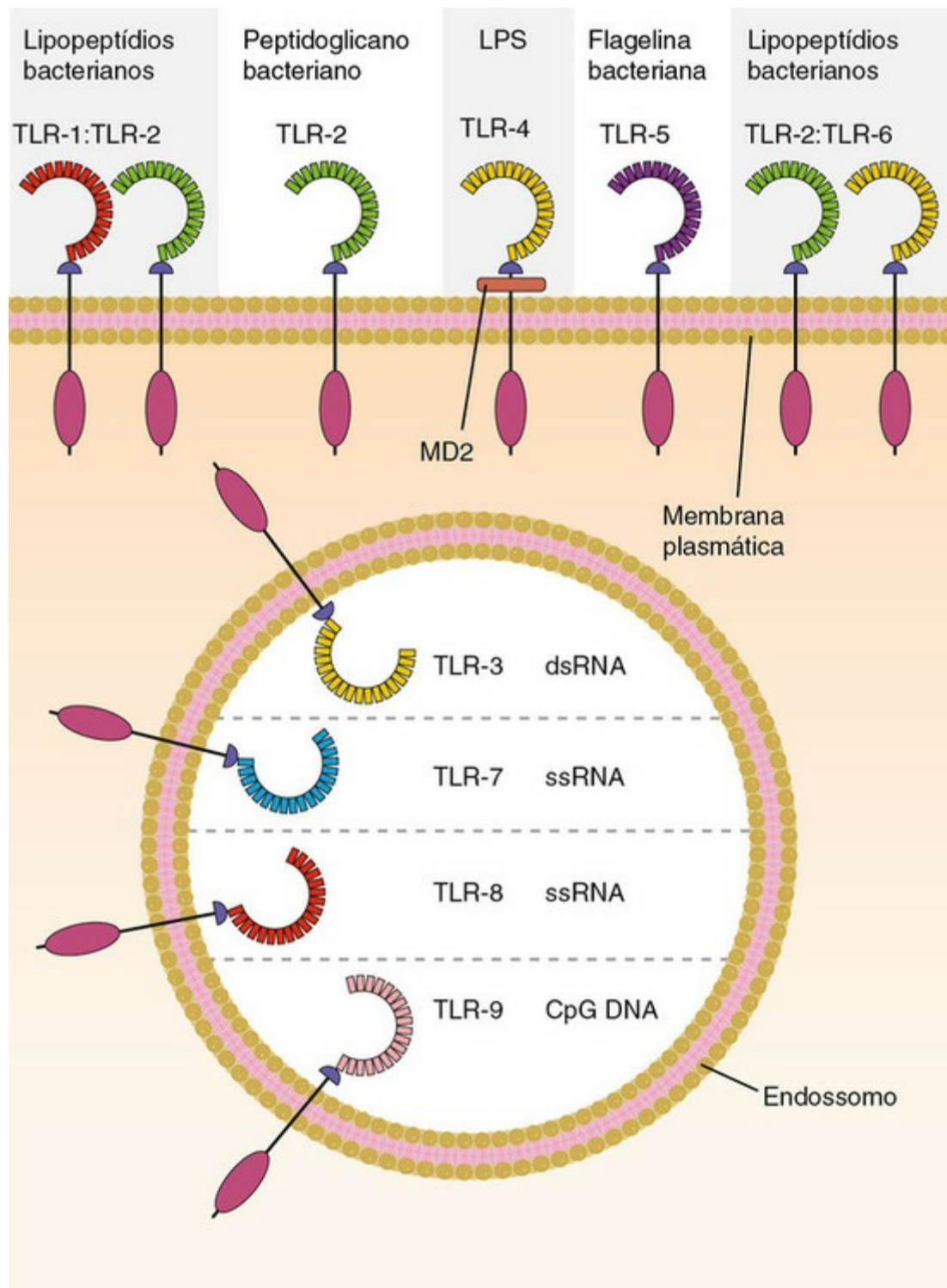


FIGURA 2-3 Estrutura e especificidades de receptores tipo Toll. Diferentes TLR respondem a muitos produtos diferentes e estruturalmente diversos dos microrganismos. Os TLR endossomais respondem apenas aos ácidos nucleicos. Todos os TLR contêm um domínio de ligação ao ligante composto por motivos ricos em leucina e uma sinalização citoplasmática, domínio do receptor de interleucina-1 tipo Toll (IL-1).ds, cadeia dupla; LPS, lipossacarídeo; ss, cadeia simples.

Os sinais gerados pela ligação dos receptores tipo Toll ativam fatores de transcrição que estimulam a produção de genes que codificam citocinas, enzimas e outras proteínas envolvidas nas funções antimicrobianas dos fagócitos ativados e das outras células (Fig. 2-4). Entre os mais importantes fatores de transcrição ativados pelos sinais dos TLR estão o κ B (NF- κ B), que promove a expressão de várias citocinas e moléculas de adesão endotelial, e os fatores de resposta ao interferon (IRF, do inglês, *interferon regulatory factors*), que estimulam a produção das citocinas antivirais, interferons tipo 1.

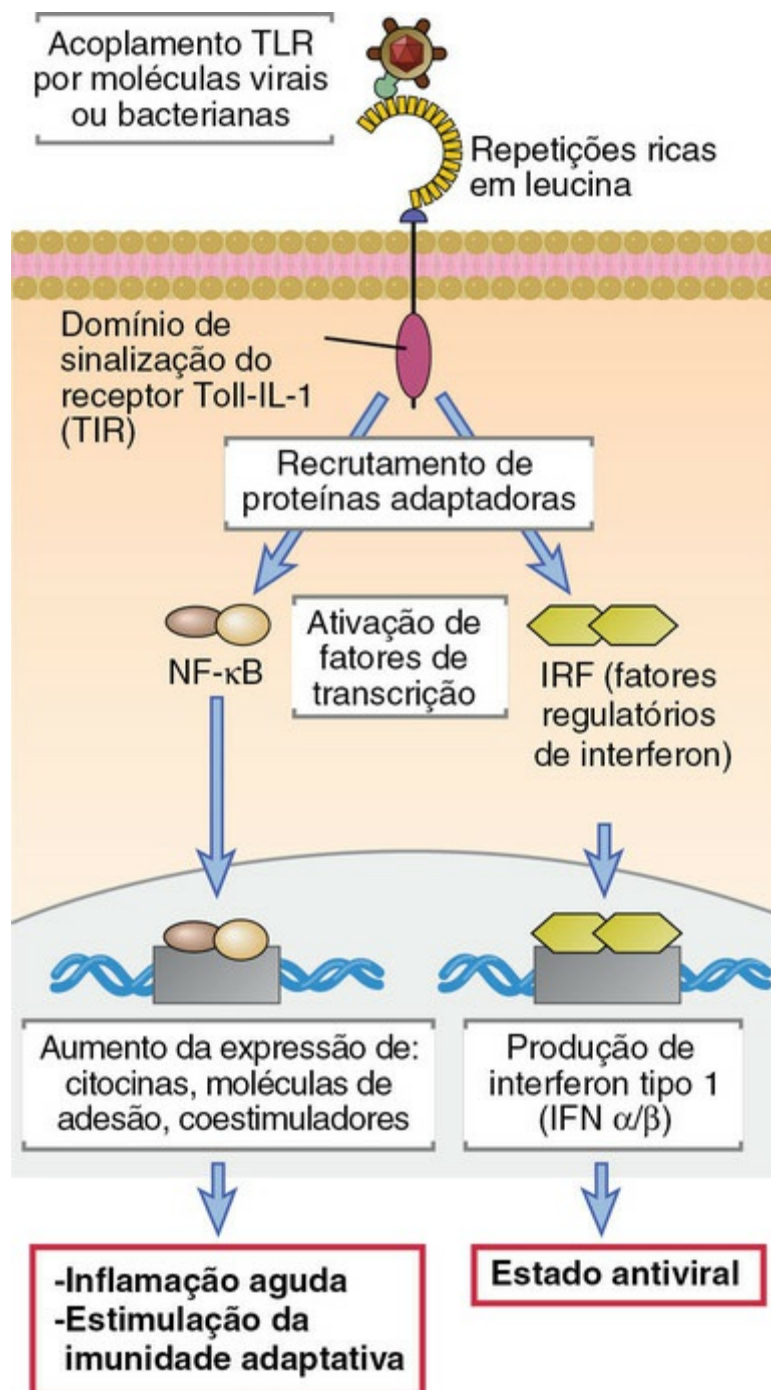


FIGURA 2-4 Funções de sinalização dos receptores tipo Toll. Os TLR ativam mecanismos de sinalização similares, que envolvem proteínas de adaptação e levam à ativação de fatores de transcrição. Esses fatores de transcrição estimulam a produção de proteínas que medeiam a inflamação e a defesa antiviral. NF-κB, Fator nuclear κB.

Raras mutações herdadas das moléculas de sinalização dos TLR estão associadas a infecções recorrentes e graves, em particular a pneumonia bacteriana, destacando a importância dessas vias na defesa do hospedeiro contra microrganismos.

Receptores Tipo NOD e o Inflamassoma

Os **receptores tipo NOD** (NLR, do inglês, *NOD-like receptors*) são uma grande família de receptores citosólicos que detectam DAMP e PAMP no citoplasma. Todos os NLR compartilham aspectos estruturais, incluindo um domínio

chamado NOD (domínio de oligomerização nucleotídica). Alguns NLR reconhecem uma ampla variedade de substâncias não relacionadas estruturalmente e utilizam um mecanismo de sinalização especial (Fig. 2-5). Um dos NLR mais bem caracterizados e prototípicos, chamado NLRP-3 (família do receptor tipo NOD, domínio de pirina contendo 3), detecta a presença de produtos microbianos; substâncias que indicam dano e morte celulares, incluindo o trifosfato de adenosina (ATP) liberado, cristais de ácido úrico derivados de ácidos nucleicos e alterações no íon potássio intracelular (K^+); e substâncias endógenas que são depositadas em células e tecidos em quantidades excessivas (p. ex., cristais de colesterol, ácidos graxos livres).

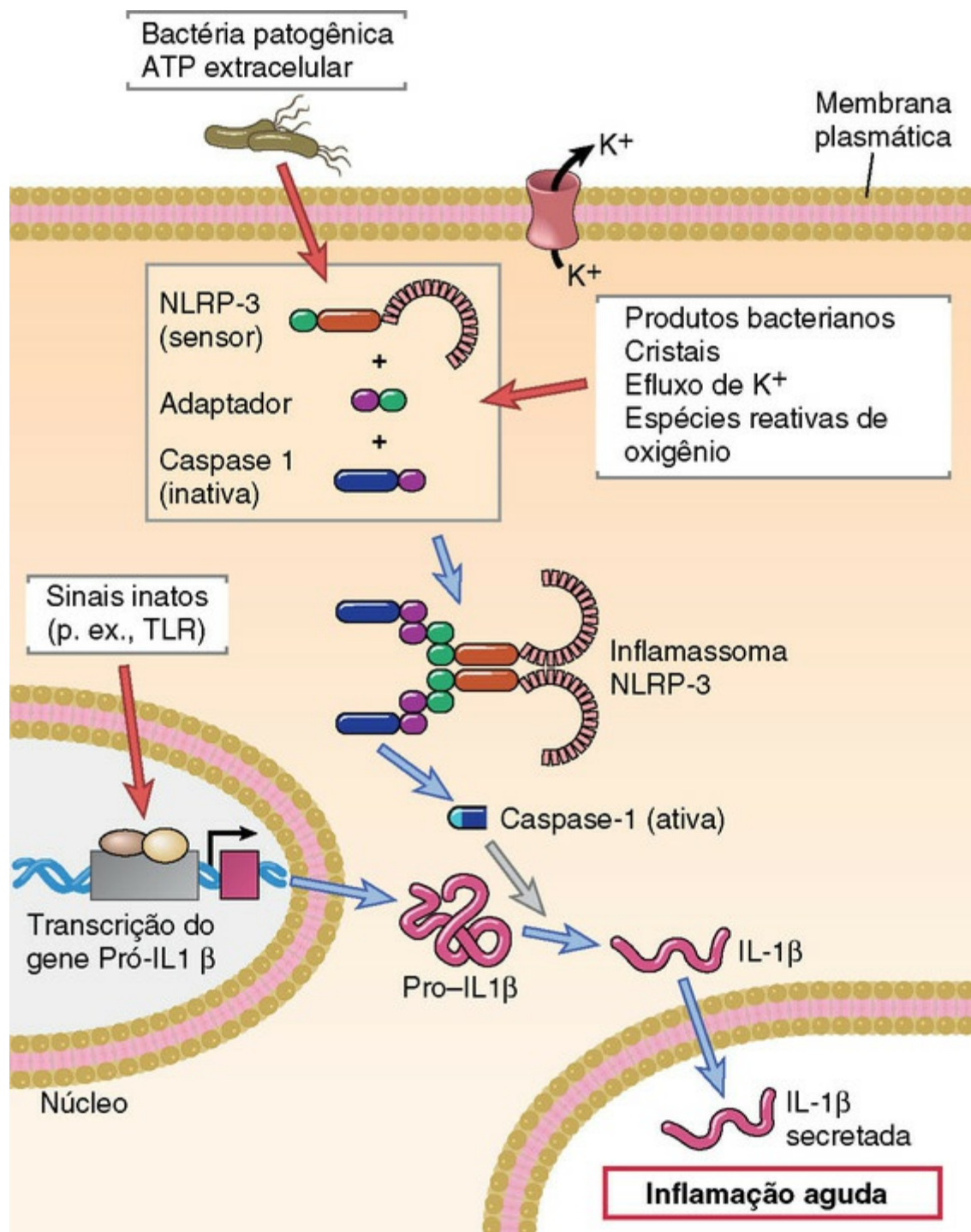


FIGURA 2-5 O inflamassoma.

É mostrada a ativação do inflamassoma NLRP-3, que processa a pró-interleucina-1 β (pró-IL-1 β) para ativar a IL-1. A síntese da pró-IL-1 β é induzida por diversos PAMP ou DAMP através da sinalização do receptor de reconhecimento de padrões. A produção subsequente de IL-1 β biologicamente ativa é mediada pelo inflamassoma. Note que o inflamassoma consiste em várias moléculas de NLRP-3, no adaptador e na caspase-1; é mostrado apenas um de cada. ATP, Trifosfato de adenosina; NLRP-3, família do receptor tipo NOD, domínio de pirina contendo 3; TLR, receptores tipo Toll.

Após o reconhecimento dessas substâncias variadas, ou talvez de alguma alteração química induzida por essas substâncias, o NLRP-3 oligomeriza-se com uma proteína adaptadora e uma (pró) forma inativa da enzima caspase-1. Uma vez recrutada, a caspase-1 é ativada e cliva uma forma precursora da citocina interleucina-1 β (IL-1 β) para gerar a IL-1 β biologicamente ativa. Conforme será

discutido posteriormente, a IL-1 induz inflamação aguda e causa febre; provém daí o nome domínio de pirina na proteína NLRP-3 (do grego, *pyro* = queimar). Esse complexo citosólico de NLRP-3 (o sensor), um adaptador, e a caspase-1 é conhecido como **inflamassoma**. O inflamassoma é importante não apenas para a defesa do hospedeiro, mas também por causa de seu papel em várias doenças. Mutações de ganho de função nos componentes sensoriais do inflamassoma são a causa de doenças raras, porém graves, chamadas **síndromes autoinflamatórias**, caracterizadas por inflamação descontrolada e espontânea. Os antagonistas de IL-1 são tratamentos eficazes para essas doenças. A gota, uma doença comum das articulações, é causada pela deposição de cristais de urato e acredita-se que a subsequente inflamação seja mediada pelo reconhecimento por parte do inflamassoma dos cristais e pela produção de IL-1 β . O inflamassoma também pode contribuir para a aterosclerose, na qual a inflamação causada pelos cristais de colesterol pode desempenhar um papel, e também para o diabetes tipo 2 associado à obesidade, no qual a IL-1 produzida no reconhecimento de lipídios pode contribuir para a resistência de tecidos à insulina.

O NOD-2 é um NLR específico para peptídeos bacterianos que entraram no citosol. Ele ativa o fator de transcrição NF- κ B, mas não sinaliza através do inflamassoma. Alguns polimorfismos do gene *NOD2* estão associados à doença intestinal inflamatória; os mecanismos subjacentes permanecem pouco compreendidos. Sabe-se menos ainda a respeito de outros membros da família do NLR.

Outros Receptores Celulares da Imunidade Inata

Muitos outros tipos de receptores estão envolvidos na resposta imunológica inata aos microrganismos (Fig. 2-2). Vários receptores citoplasmáticos reconhecem ácidos nucleicos virais ou peptídeos bacterianos; por exemplo, a família do receptor tipo RIG (RLR, do inglês, *RIG-like receptor*) reconhece o RNA viral. Um receptor de superfície celular expresso principalmente em fagócitos reconhece peptídeos que iniciam com a *N*-formilmetionina, que é específica para proteínas bacterianas e promove a migração, bem como as atividades antimicrobianas dos fagócitos. Os receptores de lectina (que reconhecem carboidrato) são específicos para glicanos fúngicos (esses receptores são chamados dectinas) e para resíduos de manose terminal (chamados receptores de manose); eles estão envolvidos na fagocitose de fungos e bactérias e em respostas inflamatórias para esses patógenos.

Embora nossa ênfase até agora tenha sido nos receptores celulares, o sistema imunológico inato também contém várias moléculas circulantes que reconhecem e oferecem defesa contra microrganismos, conforme será discutido posteriormente.

Componentes da imunidade inata

Os componentes do sistema imunológico inato incluem células epiteliais, as células sentinelas em tecidos (macrófagos, células dendríticas e outros), células NK e uma série de proteínas plasmáticas. Discutiremos a seguir as propriedades dessas células e proteínas solúveis e seus papéis nas respostas imunológicas inatas.

Barreiras Epiteliais

As portas de entrada frequentes dos microrganismos – a pele, o trato gastrointestinal e o trato respiratório – são protegidas por um epitélio contínuo que fornece barreiras físicas e químicas contra as infecções (Fig. 2-6). A pele, o trato gastrointestinal e o trato respiratório são as três principais interfaces entre o corpo e o ambiente externo. Os microrganismos do ambiente externo podem entrar por meio dessas interfaces pelo contato físico externo, ingestão e inalação. Todas as três portas de entrada são revestidas por um epitélio contínuo que interfere fisicamente na entrada dos patógenos. As células epiteliais também produzem antibióticos peptídicos, chamados defensinas e catelicidinas, que destroem as bactérias. Além disso, o epitélio contém linfócitos chamados de linfócitos T intraepiteliais, que pertencem à linhagem das células T, mas expressam receptores de antígenos de diversidade limitada. Algumas dessas células T expressam receptores compostos de duas cadeias, γ e δ , que são semelhantes, mas não idênticas, aos receptores das células T $\alpha\beta$ altamente diversos, expressos na maioria dos linfócitos T (Caps. 4 e 5). Os linfócitos intraepiteliais, incluindo as células T $\gamma\delta$, geralmente reconhecem os lipídios microbianos e outras estruturas que são compartilhadas por microrganismos do mesmo tipo. Esses linfócitos T intraepiteliais presumivelmente reagem contra agentes infecciosos que tentam romper o epitélio, mas a especificidade e a função dessas células ainda são pouco conhecidas.

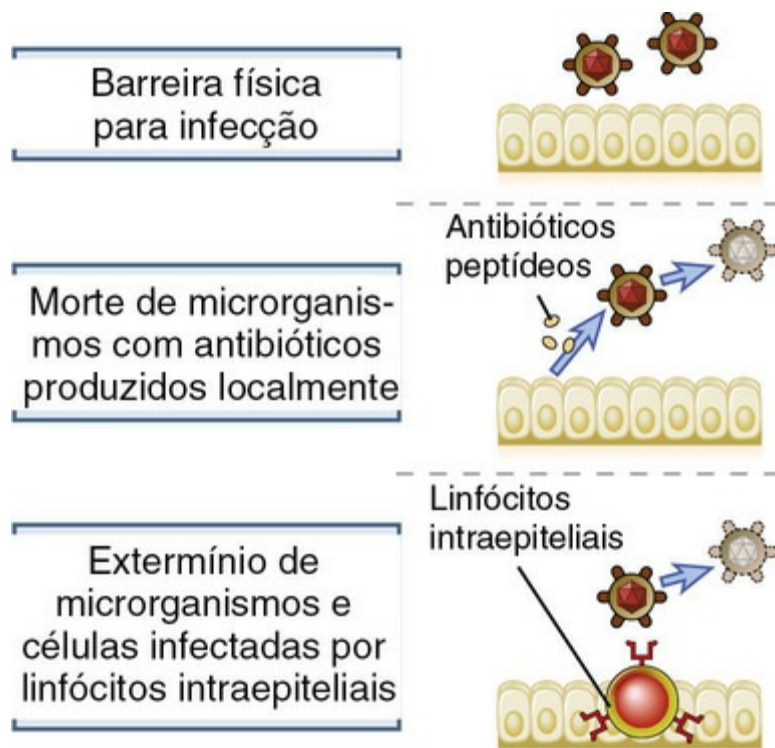


FIGURA 2-6 Funções do epitélio na imunidade inata.

Os epitélios presentes nos portais de entrada de microrganismos oferecem barreiras físicas formadas por queratina (na pele) ou muco secretado (nos sistemas gastrointestinal e broncopulmonar) e por junções de oclusão entre células epiteliais. Os epitélios também produzem substâncias antimicrobianas (p. ex., defensinas) e linfócitos que matam microrganismos e células infectadas.

Fagócitos: Neutrófilos e Monócitos/Macrófagos

Os dois tipos de fagócitos circulantes, os neutrófilos e os monócitos, são células sanguíneas recrutadas para locais de infecção, onde reconhecem e ingerem os microrganismos para que sejam destruídos. Os neutrófilos, também chamados de leucócitos polimorfonucleares (PMN), são os leucócitos mais abundantes no sangue, totalizando entre 4.000 e 10.000 por milímetro (Fig. 2-7, A). Em resposta às infecções, a produção dos neutrófilos na medula óssea cresce rapidamente, e seu número pode aumentar para 20.000 por mL de sangue. A produção de neutrófilos é estimulada pelas citocinas, conhecidas como fatores estimulantes de colônias (CSF, do inglês, *colony-stimulating factors*), que são produzidas por muitos tipos celulares em resposta às infecções e que atuam nas células-tronco hematopoiéticas para estimular a proliferação e o amadurecimento dos precursores dos neutrófilos. Os neutrófilos são o primeiro tipo celular a responder à maioria das infecções, particularmente às infecções bacterianas e fúngicas e, portanto, são as células dominantes da inflamação aguda, conforme será discutido posteriormente. Os neutrófilos ingerem os microrganismos na circulação e entram rapidamente nos tecidos extravasculares nos locais de infecção, onde também ingerem e destroem microrganismos. Essas células também são recrutadas a locais de dano tecidual na ausência de infecção, onde

iniciam a depuração de detritos celulares. Os neutrófilos vivem por apenas algumas horas nos tecidos, sendo, assim, os primeiros agentes de socorro, mas não oferecem defesa prolongada.

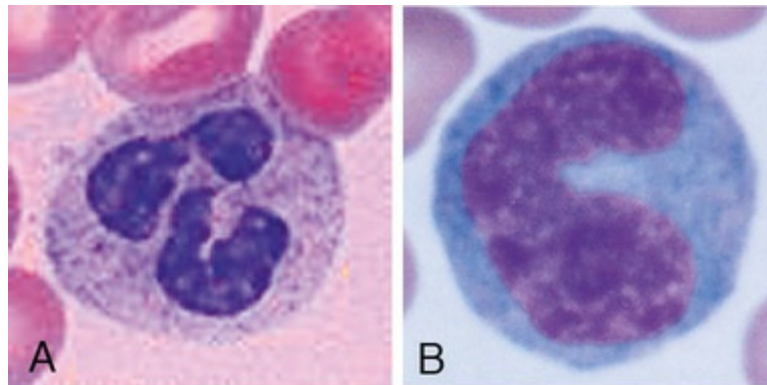


FIGURA 2-7 Morfologia dos neutrófilos e monócitos.

A, Microfotografia óptica de um neutrófilo sanguíneo mostrando o núcleo multilobulado, razão pela qual essas células são também chamadas de leucócitos polimorfonucleares, e os grânulos citoplasmáticos pálidos, cuja maioria é composta de lisossomos. **B**, A micrografia óptica do monócito sanguíneo mostra o típico núcleo em formato de ferradura.

Os monócitos são menos abundantes do que os neutrófilos, totalizando 500 a 1.000 células por mL de sangue (Fig. 2-7, B). Eles também ingerem microrganismos no sangue e nos tecidos. Os monócitos que entram nos tecidos extravasculares diferenciam-se em células chamadas **macrófagos**, que, diferentemente dos neutrófilos, sobrevivem por longos períodos nesses locais. Os monócitos sanguíneos e os macrófagos dos tecidos representam dois estágios de uma mesma linhagem celular, geralmente chamada de sistema fagocitário mononuclear (Fig. 2-8). (Este também é chamado de sistema reticuloendotelial, por razões históricas, mas esse nome é inadequado e deve ser evitado.) Macrófagos residentes são encontrados no tecido conjuntivo saudável e em todos os órgãos do corpo.

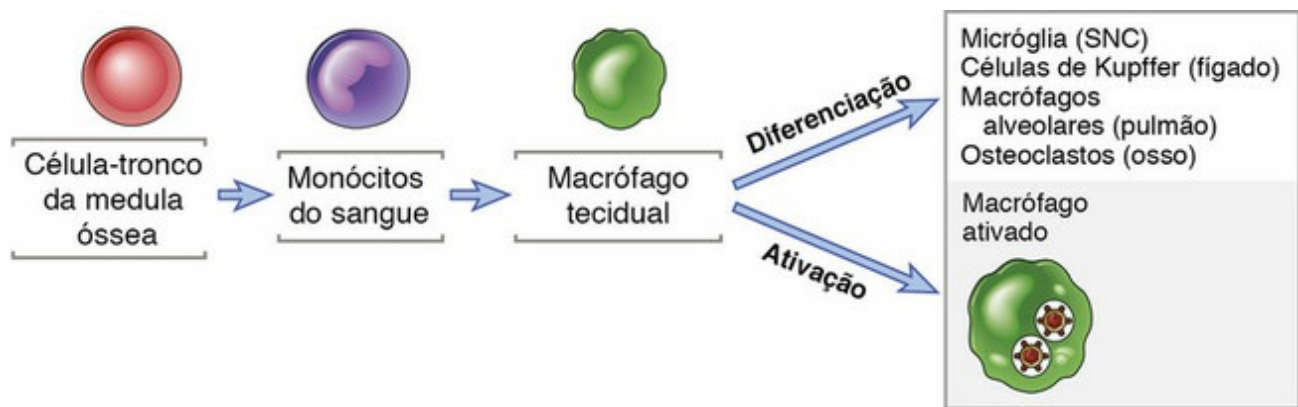


FIGURA 2-8 Estágios do amadurecimento dos fagócitos mononucleares. Os fagócitos mononucleares originam-se de precursores na medula óssea. O estágio do sangue circulante é o monócito. Nos tecidos, essas células se tornam macrófagos; elas podem ser ativadas por microrganismos e se diferenciar em formas especializadas residentes. SNC, Sistema nervoso central.

Os macrófagos desempenham vários papéis importantes na defesa do hospedeiro – eles produzem citocinas que iniciam e regulam a inflamação, ingerem e destroem microrganismos, além de limpar tecidos mortos e iniciar o processo de reparação tecidual (Fig. 2-9). Microrganismos e produtos de células danificadas ativam macrófagos a fim de desempenhar essas funções ligando-se aos receptores de reconhecimento de padrão discutidos anteriormente, incluindo TLR e NLR. As funções fagocíticas dos macrófagos são mediadas pelos receptores de superfície da célula, como receptores de manose e receptores necrófagos, que se ligam diretamente a microrganismos (e outras partículas) e a receptores de produtos de ativação do complemento e anticorpos que revestem microrganismos. Os neutrófilos utilizam muitos dos mesmos receptores para reconhecer e ingerir microrganismos. O complemento e os receptores de anticorpos também transduzem sinais de ativação que intensificam a capacidade dos fagócitos de matar microrganismos ingeridos. Os processos de fagocitose e eliminação microbiana são descritos posteriormente, no contexto da inflamação.

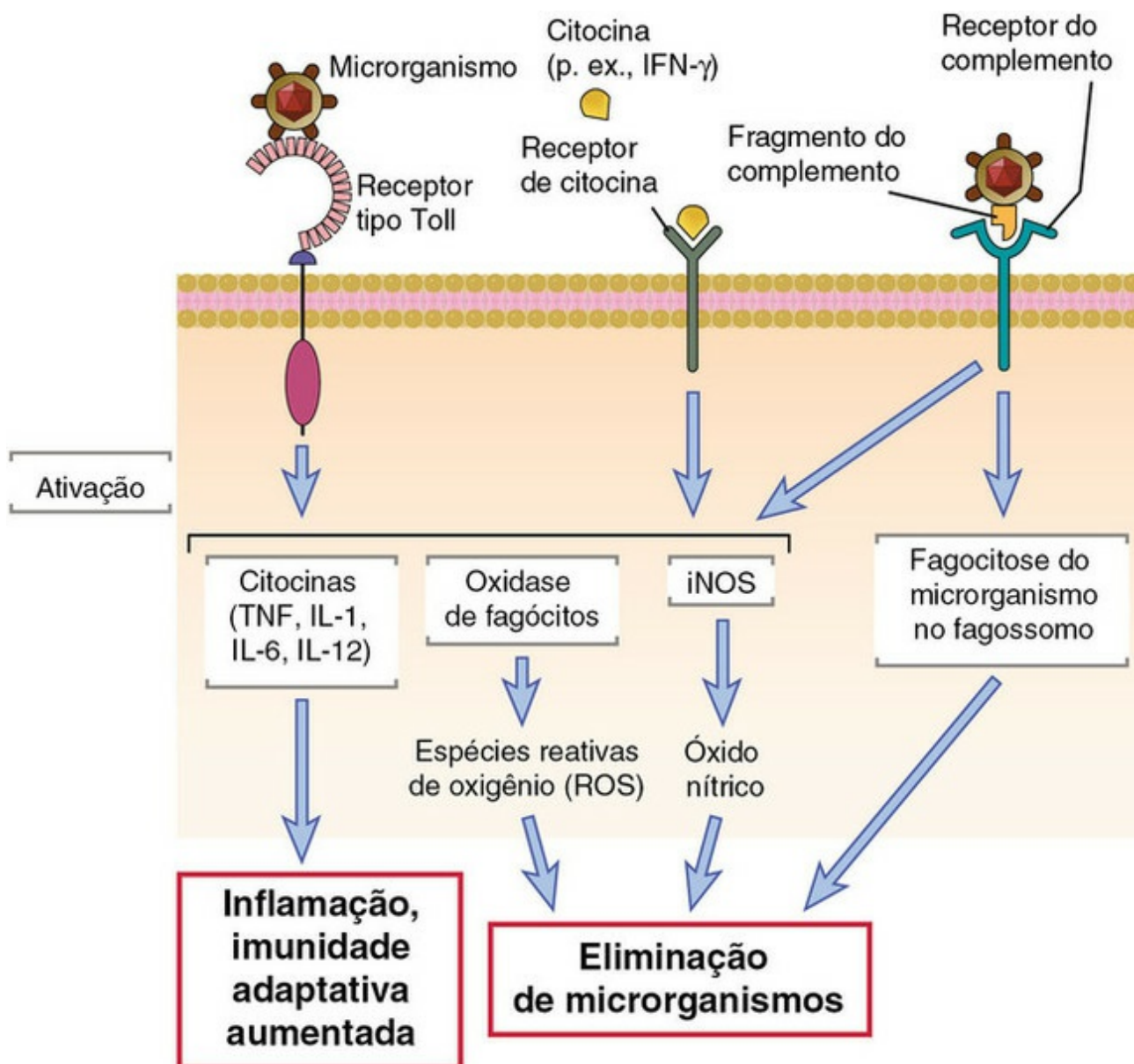


FIGURA 2-9 Ativação e funções dos macrófagos.

Nas respostas imunes inatas, os macrófagos são ativados por produtos microbianos de ligação aos TLR e por citocinas como o interferon- γ (IFN- γ) derivado da célula NK, que leva à produção de proteínas que medeiam as funções inflamatórias e microbicidas dessas células. Os receptores do complemento da superfície celular promovem a fagocitose dos microrganismos revestidos pelo complemento, assim como a ativação dos macrófagos. (Os receptores do Fc dos macrófagos para a IgG [não mostrada] ligam-se aos microrganismos revestidos do anticorpo e realizam funções semelhantes às funções dos receptores do complemento.) IL, Interleucina; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; TNF, fator de necrose tumoral.

Os macrófagos podem ser ativados por duas vias diferentes que desempenham funções distintas (Fig. 2-10). Essas vias de ativação foram denominadas clássica e alternativa. A **ativação clássica de macrófagos** é induzida por sinais imunológicos inatos, como aqueles dos TLR, e pela citocina IFN- γ , que pode ser produzida nas respostas imunes inata e adquirida. Os macrófagos ativados classicamente, também denominados M1, estão envolvidos na destruição de micróbios e na ativação da inflamação. A **ativação alternativa de macrófagos** ocorre na ausência de sinais fortes do TLR e é induzida pelas citocinas IL-4 e IL-13; esses macrófagos,

chamados M2, parecem ser mais importantes para a reparação tecidual e para o controle da inflamação. A abundância relativa dessas duas formas de macrófagos ativados pode influenciar o resultado das reações do hospedeiro e contribuir para diversos distúrbios. Retornaremos às funções dessas populações de macrófagos no [Capítulo 6](#), quando discutiremos a imunidade celular.

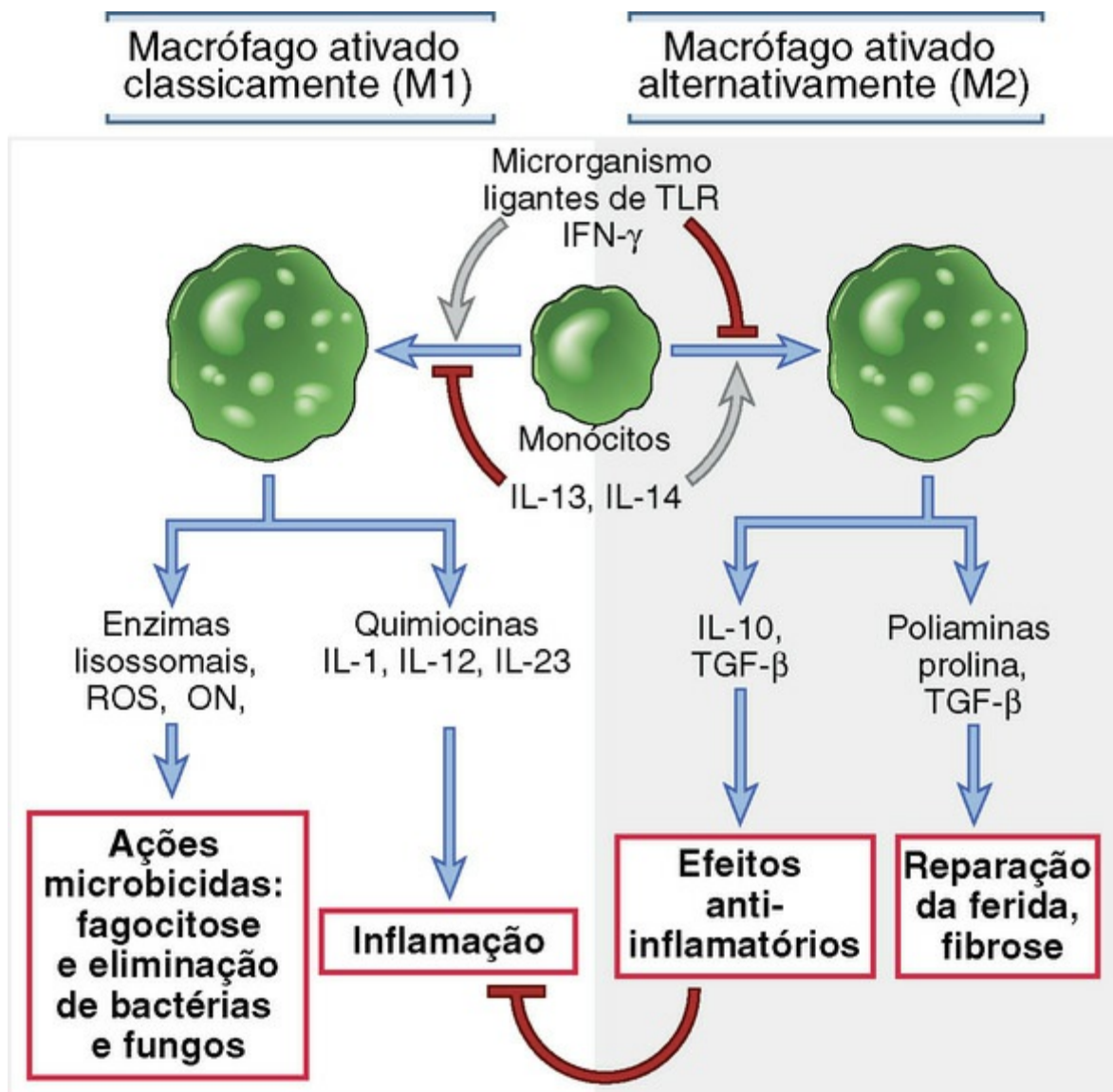


FIGURA 2-10 Ativação clássica e alternativa dos macrófagos.

Os macrófagos classicamente ativados (M1) são induzidos por produtos microbianos e por citocinas, particularmente o interferon- γ (IFN- γ), e são microbicidas e pró-inflamatórios. Os macrófagos alternativamente ativados (M2) são induzidos pela interleucina-4 (IL-4) e pela IL-13 produzidas por subtipos de linfócitos T e outros leucócitos e são importantes no reparo dos tecidos e fibrose. ON, Óxido nítrico; ROS, espécies reativas de oxigênio; TGF- β , fator transformante de crescimento- β .

Embora nossa discussão tenha-se limitado ao papel dos fagócitos na imunidade inata, os macrófagos também são células efetoras importantes tanto no braço celular quanto no braço humoral da imunidade adquirida, conforme será discutido nos [Capítulos 6](#) e [8](#), respectivamente.

Células Dendríticas

As células dendríticas respondem aos microrganismos por meio da produção de numerosas citocinas que desempenham duas funções: elas iniciam a inflamação e estimulam as respostas imunes adquiridas. Ao detectar microrganismos e interagir com linfócitos, especialmente células T, as células dendríticas constituem uma ponte importante entre a imunidade inata e a adquirida. Discutiremos propriedades e funções dessas células no [Capítulo 3](#), no contexto do painel antigênico, que é a principal função das células dendríticas.

Mastócitos

Os mastócitos são células derivadas da medula óssea com grânulos citoplasmáticos abundantes que estão presentes na pele e no epitélio mucoso. Os mastócitos podem ser ativados por produtos microbianos ligando-se aos TLR, como parte da imunidade inata, ou por um mecanismo dependente de um anticorpo especial. Os grânulos dos mastócitos contêm aminas vasoativas, como a histamina, que causam vasodilatação e aumento da permeabilidade dos capilares, bem como enzimas proteolíticas que podem matar bactérias ou toxinas microbianas inativas. Os mastócitos também sintetizam e secretam mediadores lipídicos (p. ex., prostaglandinas) e citocinas (p. ex., TNF), que estimulam a inflamação. Os produtos dos mastócitos também oferecem defesa contra helmintos e são responsáveis pelos sintomas das doenças alérgicas ([Cap. 11](#)).

Células *Natural Killer*

As células *natural killer* (NK), ou exterminadoras naturais, são uma classe de linfócitos que reconhecem células infectadas e estressadas e respondem destruindo essas células e produzindo uma citocina que ativa os macrófagos, o IFN- γ ([Fig. 2-11](#)). As células NK representam cerca de 10% dos linfócitos do sangue e dos órgãos linfoides periféricos. As células NK contêm uma grande quantidade de grânulos citoplasmáticos e expressam algumas proteínas de superfície únicas, mas não expressam receptores de imunoglobulinas ou de células T, os receptores dos linfócitos B e T, respectivamente.

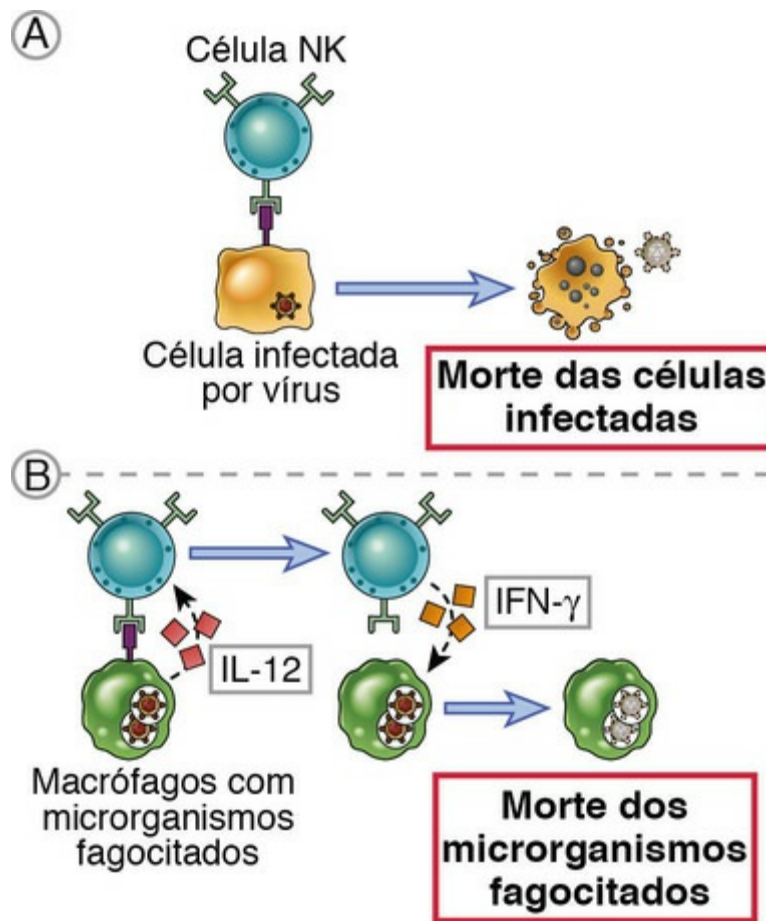


FIGURA 2-11 Funções das células *natural killer* (NK).

A, As células NK destroem as células do hospedeiro infectadas por microrganismos intracelulares, eliminando, assim, os reservatórios de infecção. **B**, As células NK respondem à interleucina-12 (IL-12) produzida pelos macrófagos e secretam interferon- γ (IFN- γ), que ativa os macrófagos para que destruam os microrganismos que foram fagocitados.

Na ativação por células infectadas, as células NK esvaziam os conteúdos de seus grânulos citoplasmáticos no espaço extracelular no ponto de contato com a célula infectada. As proteínas do grânulo, então, entram nas células infectadas e ativam enzimas que induzem a apoptose. Os mecanismos citotóxicos das células NK, que são os mesmos mecanismos usados pelos linfócitos T citotóxicos (CTL; [Cap. 6](#)), resultam na morte de células infectadas. Portanto, assim como com os CTL, as células NK funcionam para eliminar reservatórios celulares de infecções e erradicar as infecções causadas pelos microrganismos intracelulares obrigatórios, como os vírus.

As células NK ativadas também sintetizam e secretam a citocina interferon- γ . O IFN- γ ativa macrófagos para se tornarem mais efetivos na morte de microrganismos fagocitados. As citocinas secretadas pelos macrófagos e as células dendríticas que encontraram microrganismos aumentam a capacidade de células NK para proteger contra infecções. Três dessas citocinas ativadoras de células NK são a interleucina-15 (IL-15), os interferons tipo 1 (IFN tipo 1) e a interleucina-12 (IL-12). A IL-15 é importante para o desenvolvimento e a maturação das células NK, e os IFN tipo I e a IL-12 reforçam as funções das células NK. Então as células NK e os macrófagos são exemplos de dois tipos de células que funcionam cooperativamente para eliminar microrganismos

intracelulares: os macrófagos ingerem os microrganismos e produzem IL-12, a IL-12 ativa as células NK a secretar IFN- γ , e este ativa os macrófagos para matar os microrganismos ingeridos. Como discutido no [Capítulo 6](#), essencialmente a mesma sequência de reações envolvendo macrófagos e linfócitos T é central no mecanismo mediado por célula da imunidade adaptativa.

A **ativação de células NK é determinante para um balanço entre o comprometimento da ativação e dos receptores inibitórios** ([Fig. 2-12](#)). Os receptores de ativação reconhecem moléculas de superfície celular expressas tipicamente em células infectadas com vírus e bactérias intracelulares, bem como células estressadas pelo dano ao DNA e transformação maligna. Assim sendo, as células NK eliminam as células infectadas com microrganismos intracelulares, bem como células irreparavelmente lesionadas e células tumorais. Um dos bem caracterizados receptores de ativação é chamado de NKG2D; ele reconhece moléculas que pertencem ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) classe 1, e é expresso em resposta a vários tipos de estresses celulares. Um outro receptor de ativação, chamado CD16, é específico para anticorpos imunoglobulina G (IgG) ligados a células. O reconhecimento das células cobertas com o anticorpo resulta em morte dessas células, um fenômeno chamado de **citotoxicidade celular dependente de anticorpo** (ADCC, do inglês, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). As células NK são os principais mediadores da ADCC. O papel dessa reação na imunidade mediada por anticorpos é descrito no [Capítulo 8](#). Receptores de ativação em células NK possuem subunidades de sinalização que contêm motivos de ativação de imunorreceptores via tirosina (ITAM, do inglês, *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) em suas caudas citoplasmáticas. Os ITAM, que também estão presentes em subunidades das moléculas de sinalização associadas aos receptores antigênicos dos linfócitos, tornam-se fosforilados nos resíduos de tirosina quando os receptores reconhecem seus ligantes de ativação. Os ITAM fosforilados ligam e promovem a ativação de proteínas tirosina quinases citoplasmáticas, e essas enzimas fosforilam e ativam outros substratos em diferentes vias de transdução do sinal, eventualmente levando à exocitose de grânulos citotóxicos e à produção de IFN- γ .

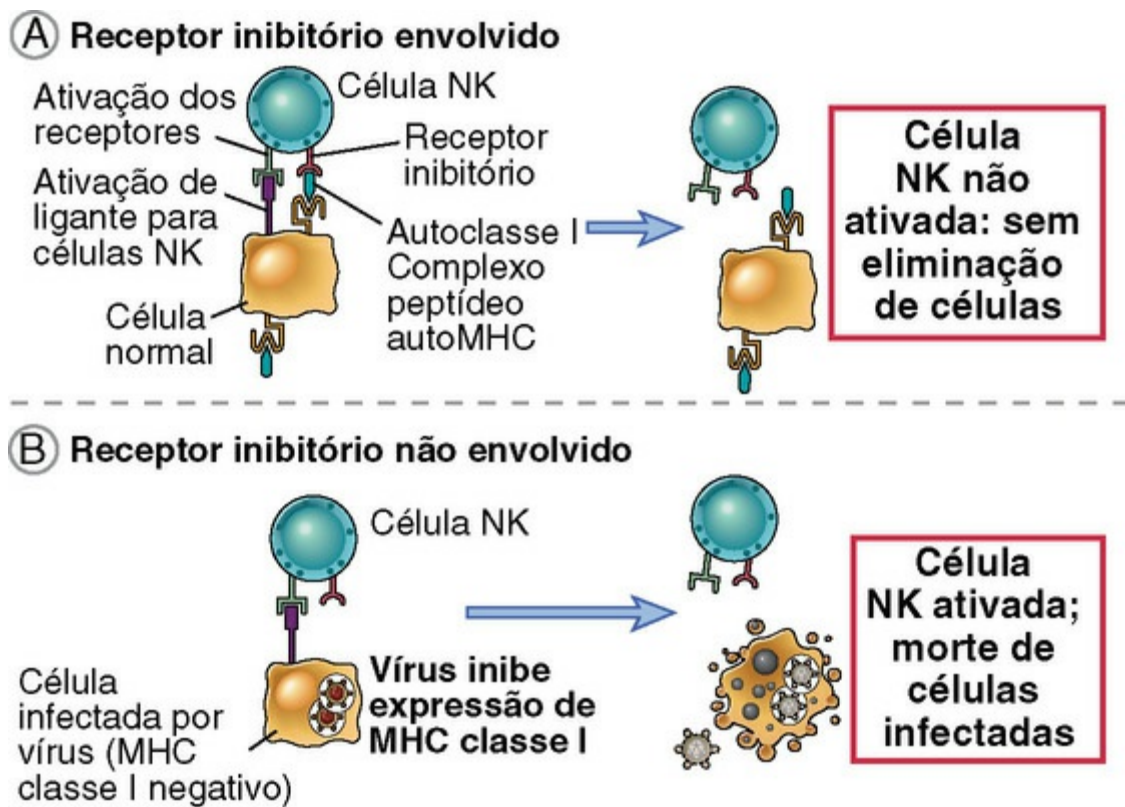


FIGURA 2-12 Receptores ativadores e inibidores das células *natural killer* (NK).

A, A célula de um hospedeiro normal expressa moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que são reconhecidas pelos receptores inibitórios, assegurando, então, que as células NK não ataquem as células normais do hospedeiro. Note que as células saudáveis expressam ligantes para a ativação dos receptores (como mostrado) ou podem não expressar tais ligantes, mas eles não são atacados pelas células NK, porque eles ocupam os receptores inibitórios. **B**, As células NK são ativadas por células infectadas em que o ligante para ativação dos receptores são expressos (frequentemente em altos níveis) e a expressão do MHC classe I é reduzida, assim os receptores inibitórios não são ocupados. O resultado é que as células infectadas são mortas.

Os receptores inibidores de células NK, que bloqueiam a sinalização pelos receptores de ativação, são específicos para moléculas de MHC classe I próprias, que são expressas em todas as células nucleadas saudáveis. Portanto, a expressão do MHC classe I protege células saudáveis da destruição por células NK. (No [Cap. 3](#), descrevemos a importante função das moléculas de MHC na apresentação de antígenos peptídicos a linfócitos T.) Duas famílias principais de receptores inibitórios de células NK são os receptores de células NK tipo imunoglobulinas (KIR, do inglês, *killer cell immunoglobulin-like receptors*), assim chamados porque eles apresentam homologia estrutural com moléculas de Ig ([Cap. 4](#)), e receptores consistindo em uma proteína chamada CD94 e uma subunidade de lectina chamada NKG2. Ambas as famílias de receptores inibitórios contêm no seu citoplasma domínios estruturais chamados de imunorreceptor de tirosina baseado em motivos inibitórios (ITIM, do inglês, *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs*), que se tornam fosforilados nos resíduos de tirosina quando os receptores se ligam a moléculas de MHC classe I. Os ITIM fosforilados ligam e

promovem a ativação de proteínas tirosina fosfatases citoplasmáticas. Essas fosfatases removem grupos de fosfatases dos resíduos de tirosina de várias moléculas de sinalização, neutralizando, assim, a função dos ITAM e bloqueando a ativação das células NK através dos receptores de ativação. Por esse motivo, quando os receptores inibitórios das células NK encontram moléculas de MHC próprias em células normais do hospedeiro, as células NK são desligadas (Fig. 2-12). Muitos vírus desenvolveram mecanismos para bloquear a expressão das moléculas de classe 1 nas células infectadas, as quais permitem a eles escapar da morte pelos CTL CD8⁺ específicos para vírus. Quando isso acontece, os receptores inibitórios das células NK não são ocupados, e se o vírus induzir ao mesmo tempo a expressão de ligantes ativadores, as células NK se tornam ativadas e eliminam as células infectadas com vírus.

O papel das células NK e dos CTL na defesa ilustra como hospedeiros e microrganismos se engajam em uma luta constante para sobreviver. O hospedeiro utiliza os CTL para reconhecer antígenos virais apresentados por MHC, os vírus inibem a expressão de MHC para escapar do extermínio das células infectadas pelos CTL, e as células NK podem compensar a resposta deficiente do CTL pelo fato de as células NK serem mais eficazes na ausência das moléculas de MHC. O vencedor dessa luta, o hospedeiro ou o microrganismo, determina o resultado da infecção. O mesmo princípio pode ser aplicado às funções das células NK em erradicar tumores, muitos dos quais tentam fugir da morte mediada pelos CTL reduzindo a expressão das moléculas de MHC classe I.

Outras Classes de Linfócitos

Muitos tipos de linfócitos que têm características de linfócitos T e B também funcionam na defesa inicial contra microrganismos e podem ser considerados como parte do sistema imunológico inato. Uma das características que unifica esses linfócitos é que eles expressam receptores antigênicos rearranjados somaticamente (tipo células T e B clássicas), mas os receptores têm diversidade limitada. Como mencionado anteriormente, as **células T $\gamma\delta$** estão presentes no epitélio. As **células T NK**, muitas das quais expressam moléculas de superfície encontradas tipicamente nas células NK, estão presentes no epitélio e nos órgãos linfoides. Elas reconhecem lipídios microbianos ligados às moléculas relatadas como MHC classe 1, chamadas de CD1. As **células B-1** são populações de linfócitos B que são encontrados principalmente na cavidade peritoneal e em tecidos mucosos, onde elas produzem anticorpos em resposta aos microrganismos e às toxinas microbianas que passam através das paredes do intestino. A maioria dos anticorpos IgM circulantes encontrados no sangue de indivíduos normais, chamados de **anticorpos naturais**, consiste em produtos das células B-1, e muitos desses anticorpos são específicos para carboidratos que estão presentes nas paredes celulares de muitas bactérias. Um outro tipo de linfócito B, chamado **célula B da zona marginal**, está presente nas terminações dos folículos linfoides no baço e em outros órgãos, e também está envolvido na

rápida resposta do anticorpo aos microrganismos ricos em polissacarídeos e nascidos no sangue.

Assim, essas populações de linfócitos executam respostas que são características da imunidade adquirida (p. ex., produção de anticorpos), mas têm aspecto de imunidade inata (resposta rápida, diversidade limitada ao reconhecimento do antígeno).

Sistema Complemento

O sistema complemento é uma coleção de proteínas presentes na circulação e ligadas à membrana que são importantes na defesa contra os microrganismos. Muitas proteínas do complemento são enzimas proteolíticas, e sua ativação envolve a ativação sequencial dessas enzimas, algumas vezes chamada de cascata enzimática. A cascata do complemento pode ser ativada por três vias ([Fig. 2-13](#)). A **via alternativa** é desencadeada quando algumas proteínas do complemento são ativadas na superfície dos microrganismos e não podem ser controladas, porque as proteínas reguladoras do complemento não estão presentes nos patógenos (mas estão presentes nas células do hospedeiro). A via alternativa é um componente da imunidade inata. A **via clássica** é desencadeada com mais frequência depois que anticorpos se ligam a microrganismos ou a outros antígenos, sendo um componente do braço humoral da imunidade adquirida. A **via da lectina** é ativada quando uma proteína plasmática ligante de carboidrato, a lectina ligante de manose (MBL, do inglês, *mannose-binding lectin*), liga-se à manose terminal nas glicoproteínas da superfície dos microrganismos. A lectina ativa proteínas da via clássica, mas como é iniciada por um produto bacteriano na ausência de anticorpos, é um componente da imunidade inata. As proteínas ativadas do complemento são enzimas proteolíticas que lisam outras proteínas do complemento, em uma cascata enzimática que pode ser rapidamente ampliada. O componente central do complemento é uma proteína plasmática chamada C3, que é clivada pelas enzimas geradas nas etapas iniciais. O principal fragmento proteolítico de C3, chamado C3b, se liga de maneira covalente a microrganismos, sendo capaz de ativar proteínas do complemento presentes na superfície bacteriana. As três vias de ativação do complemento diferem em como são iniciadas, mas compartilham as etapas finais, desempenhando as mesmas funções efetoras.

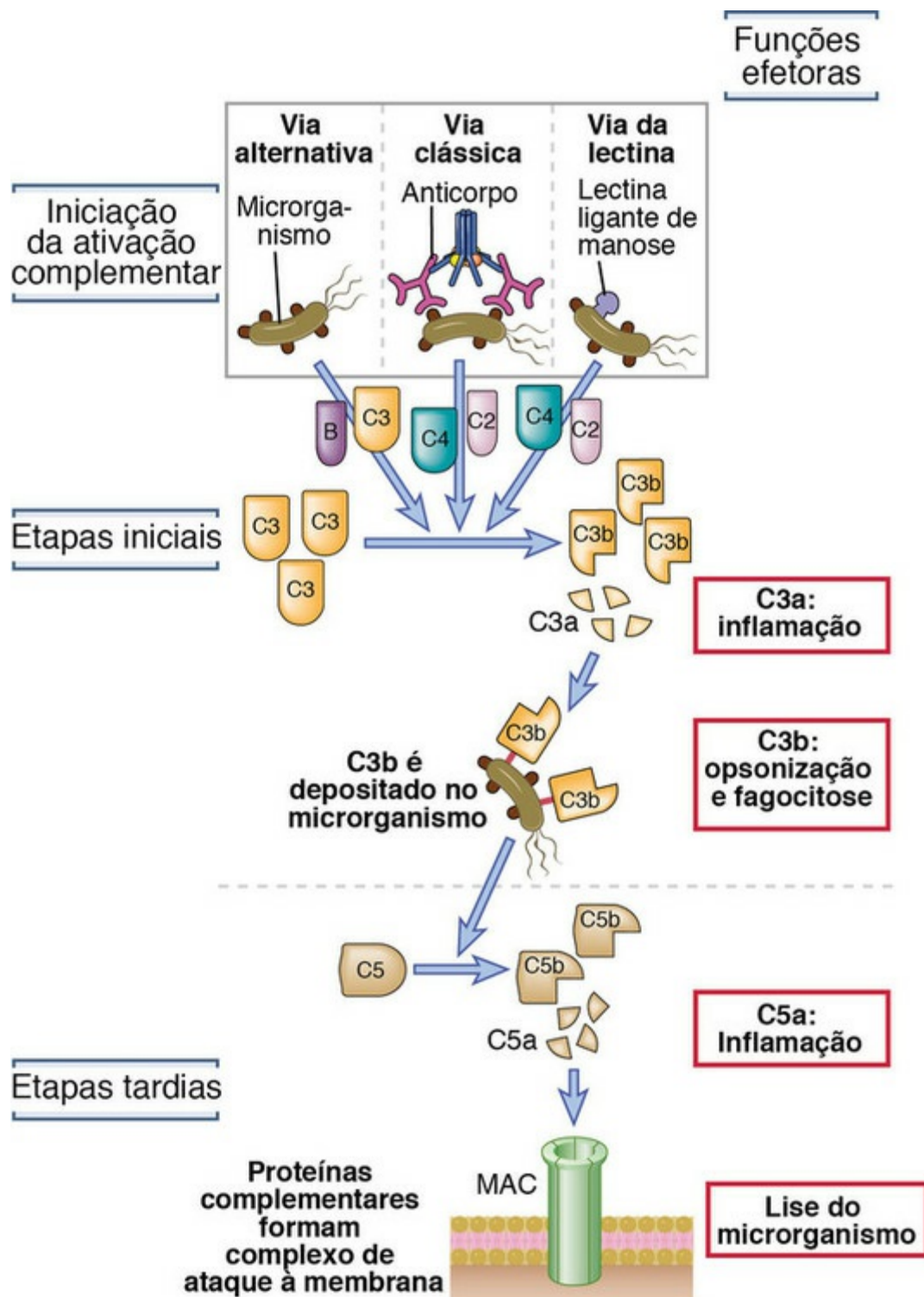


FIGURA 2-13 Vias de ativação do complemento.

A ativação do sistema complemento pode ser iniciada por três vias distintas, todas levando à produção de C3b (as etapas iniciais). O C3b inicia as últimas etapas da ativação do complemento, culminando na formação de um complexo multiproteico chamado de complexo do ataque à membrana (MAC), que inclui C5b, C6, C7, C8 e C9, e causa lise dos microrganismos de parede fina. Os subprodutos peptídicos liberados durante a ativação do complemento são C3a e C5a indutores da inflamação. São exibidas as principais funções das proteínas produzidas nas diversas etapas. A ativação, as funções e a regulação do sistema do complemento são abordadas com mais detalhes no [Capítulo 8](#).

O sistema do complemento tem três funções na defesa do hospedeiro. Em primeiro lugar, o C3b reveste os microrganismos, ligando-os às células

fagocitárias por meio de receptores para o C3b expresso nos fagócitos. Assim, os microrganismos que são revestidos com as proteínas do complemento são ingeridos rapidamente e destruídos pelos fagócitos. Esse processo de revestir um microrganismo com moléculas que são reconhecidas por receptores em fagócitos é chamado de **opsonização**. Em segundo lugar, alguns fragmentos proteolíticos das proteínas do complemento, em especial C5a e C3a, são quimioatrativos para leucócitos (sobretudo neutrófilos e monócitos), promovendo o recrutamento dos leucócitos (inflamação) no local da ativação do complemento. Em terceiro lugar, a ativação do complemento culmina na formação de um complexo proteico polimérico que se insere na membrana celular microbiana, perturbando a permeabilidade da barreira que leva à lise osmótica ou à apoptose do microrganismo. O [Capítulo 8](#) apresenta uma discussão mais detalhada da ativação e das funções do complemento, abordando os mecanismos efetores da imunidade humoral.

Outras Proteínas Plasmáticas da Imunidade Inata

Além do complemento, diversas proteínas circulantes estão envolvidas na defesa contra as infecções. A MBL plasmática reconhece carboidratos microbianos e pode recobrir os microrganismos para que sejam fagocitados, ou ativar a cascata do complemento pela via da lectina, conforme discutido anteriormente. A MBL pertence a uma família de proteínas chamadas colectinas, por serem estruturalmente semelhantes ao colágeno e conterem um domínio que liga carboidratos (lectina). O surfactante pulmonar também pertence à família das colectinas, protegendo as vias aéreas das infecções. A proteína C-reativa (CRP, do inglês, *C-reactive protein*) é uma pentraxina (molécula de cinco cabeças) que se liga à fosforilcolina dos microrganismos e opsoniza os microrganismos para que sejam fagocitados pelos macrófagos, que expressam um receptor para a CRP. A CRP também pode ativar proteínas da via clássica do complemento.

Os níveis circulantes de muitas dessas proteínas plasmáticas aumentam rapidamente após a instalação de uma infecção. Essa resposta protetora é chamada de **resposta da fase aguda** à infecção.

Citocinas da Imunidade Inata

Em resposta aos patógenos, as células dendríticas, os macrófagos e outras células secretam citocinas, que são intermediárias em muitas reações celulares da imunidade inata ([Fig. 2-14](#)). Como dito, as citocinas são proteínas solúveis que servem de mediadoras nas reações imunológicas e inflamatórias, sendo responsáveis pela comunicação entre leucócitos e entre os leucócitos e outras células. A maioria das citocinas cuja estrutura molecular está definida é chamada, por convenção, de **interleucina**, o que significa que essas moléculas são produzidas pelos leucócitos e atuam nos leucócitos. (Na realidade, esta é uma definição muito limitada, pois muitas citocinas são produzidas por células e

atuam sobre elas em vez de leucócitos, e muitas citocinas que medeiam comunicações entre leucócitos recebem outros nomes por razões históricas.) Na imunidade inata, as principais fontes de citocinas são as células dendríticas e os macrófagos ativados pelo reconhecimento de microrganismos, embora as células epiteliais e outros tipos de células também possam secretar citocinas. O reconhecimento de componentes bacterianos, como o LPS, ou moléculas virais, como o dsRNA pelos TLR e outros sensores microbianos, é um estímulo poderoso para a secreção de citocina por células dendríticas e macrófagos. Na imunidade adquirida, uma importante fonte de citocinas são os linfócitos T auxiliares (Cap. 5).

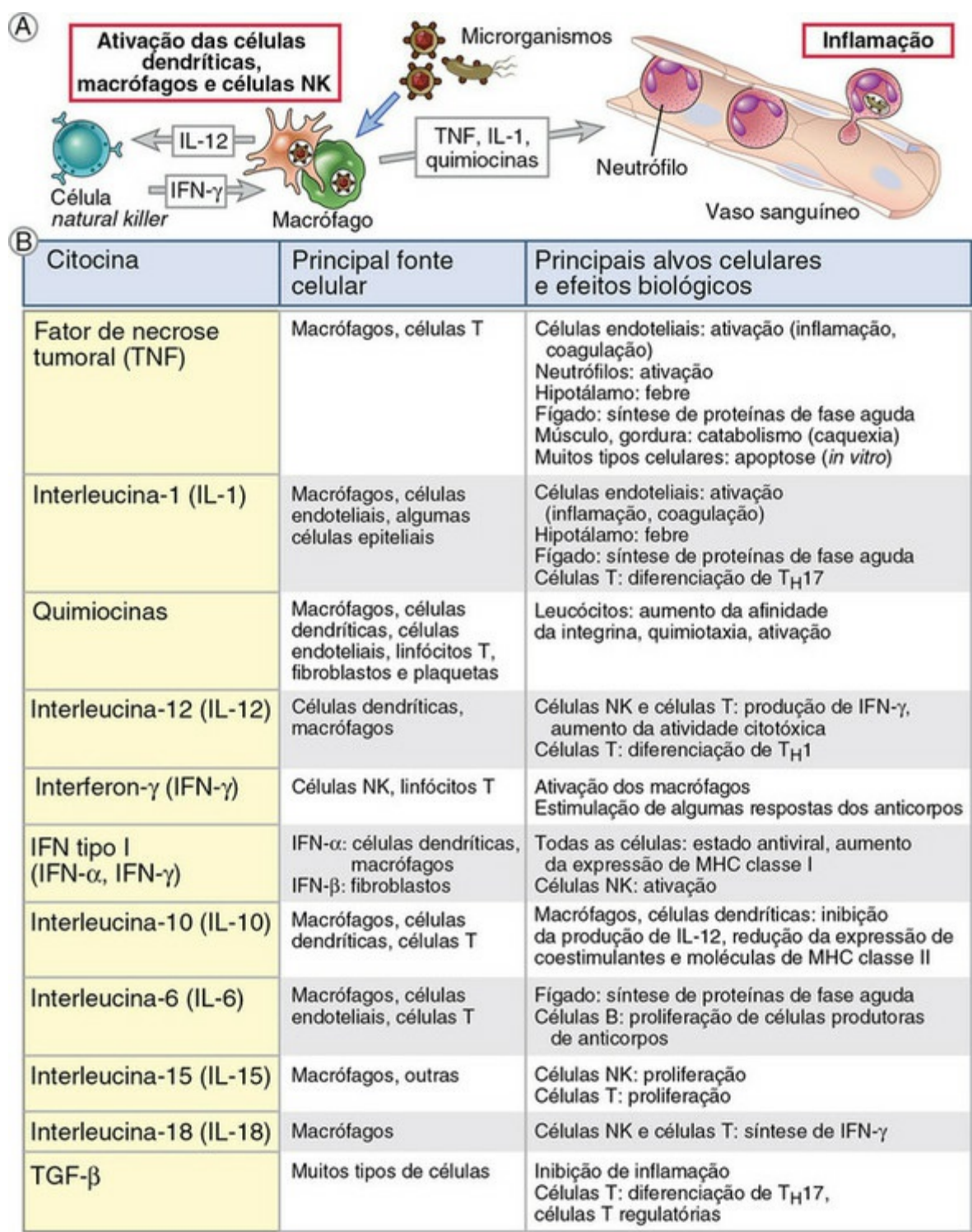


FIGURA 2-14 As citocinas da imunidade inata.

A, Os macrófagos e as células dendríticas que respondem aos patógenos produzem citocinas que estimulam a inflamação (recrutamento dos leucócitos) e ativam as células *natural killer* (NK), que produzem o interferon- γ (IFN- γ), uma citocina que ativa os macrófagos. **B**, São enumeradas algumas características importantes das principais citocinas da imunidade inata. Observe que o IFN- γ e o fator transformante de crescimento- β (TGF- β) são citocinas de imunidade inata e adaptativa (Cap. 5). O nome fator de necrose tumoral (TNF) originou-se de uma experiência que demonstrou que uma citocina induzida pelo LPS destruía tumores em ratos. Atualmente sabemos que esse efeito resulta da trombose dos vasos sanguíneos do tumor induzida pelo TNF, que é uma forma exagerada de uma reação que ocorre na inflamação. O nome interferon refere-se à capacidade de essas citocinas “interferirem” na infecção viral. O IFN- γ apresenta uma reação antiviral fraca quando comparado com os IFN tipo I. Mais informações sobre essas citocinas e seus receptores são dadas no Apêndice II. MHC, Complexo principal de histocompatibilidade.

As citocinas são produzidas em pequenas quantidades em resposta a um estímulo externo e se ligam a receptores de alta afinidade nas células-alvo. A maioria das citocinas age nas células que as produzem (ações autócrinas) ou nas células adjacentes (ações parácrinas). Na reação imunológica inata contra as infecções, pode ser ativado um grande número de macrófagos e células dendríticas, de forma que são produzidas grandes quantidades de citocinas que podem atuar em locais distantes de onde foram secretadas (ações endócrinas).

As citocinas da imunidade inata desempenham várias funções na defesa do hospedeiro. O fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*), a interleucina-1 (IL-1) e as quimiocinas (citocinas quimioatrativas) são as principais citocinas envolvidas no recrutamento de neutrófilos no sangue e monócitos aos locais de infecção (descritos posteriormente). O TNF e a IL-1 também têm efeitos sistêmicos, incluindo a indução da febre pela atuação no hipotálamo, e, assim como a IL-6, eles estimulam células do fígado a produzirem diversas proteínas chamadas reagentes de fase aguda, como a proteína C-reativa e o fibrinogênio, que contribuem para o extermínio microbiano. Em altas concentrações o TNF produz trombos no endotélio e reduz a pressão arterial por meio de uma combinação de contratilidade miocárdica reduzida e vasodilatação e drenagem. Infecções bacterianas disseminadas graves podem levar a uma síndrome clínica potencialmente fatal, chamada de **choque séptico**, que se caracteriza por hipotensão arterial (o aspecto que define o choque), coagulação intravascular disseminada e distúrbios metabólicos. As manifestações clínicas e patológicas iniciais do choque séptico são causadas por níveis elevados de TNF, que são produzidos em resposta à bactéria. Os macrófagos e as células dendríticas também produzem IL-12 em resposta ao lipopolissacarídeo e outras moléculas microbianas. O papel da IL-12 na ativação das células NK, levando à ativação dos macrófagos, já foi mencionado. As células *natural killer* produzem IFN- γ , cuja função como uma citocina ativadora dos macrófagos também já foi descrita. Como o IFN- γ também é produzido pelas células T, ele é considerado uma

citocina tanto da imunidade inata quanto da imunidade adquirida. Nas infecções virais, um subconjunto de células dendríticas e, em menor escala, outras células infectadas produzem IFN tipo 1, que inibem a replicação viral e evitam a disseminação da infecção para as células saudáveis.

Reações imunes inatas

As principais reações do sistema imune inato que atuam para eliminar microrganismos são a resposta inflamatória aguda e os mecanismos de defesa antiviral. Agora que já abordamos como o sistema imune inato reconhece os microrganismos e as propriedades e funções dos principais componentes proteicos e celulares da imunidade inata, discutiremos mais detalhadamente essas respostas imunes inatas. Diferentes tipos de reações podem ocorrer com diferentes microrganismos, com cada tipo sendo particularmente eficaz na eliminação do tipo de microrganismo que estimula a reação. As principais respostas imunes inatas protetoras a diferentes tipos de microrganismos são as seguintes:

- Bactérias extracelulares e fungos são combatidos, sobretudo pela resposta inflamatória aguda, na qual neutrófilos e monócitos são recrutados ao local de infecção e pelo sistema do complemento.
- A defesa contra bactérias fagocitadas e intracelulares é mediada por macrófagos, que são ativados por receptores tipo Toll e outros sensores, bem como citocinas.
- A defesa contra vírus é oferecida por interferons tipo I e células *natural killer*.

Inflamação

A inflamação é uma reação tecidual que rapidamente envia mediadores da defesa do hospedeiro – células e proteínas circulantes – às localizações onde eles são necessários, os locais de infecção e dano ao tecido (Fig. 2-15). O processo de inflamação consiste em múltiplas etapas, incluindo o recrutamento de células e o vazamento de proteínas plasmáticas através dos vasos sanguíneos, ingestão de microrganismos e material morto por fagócitos, e destruição dessas substâncias potencialmente prejudiciais.

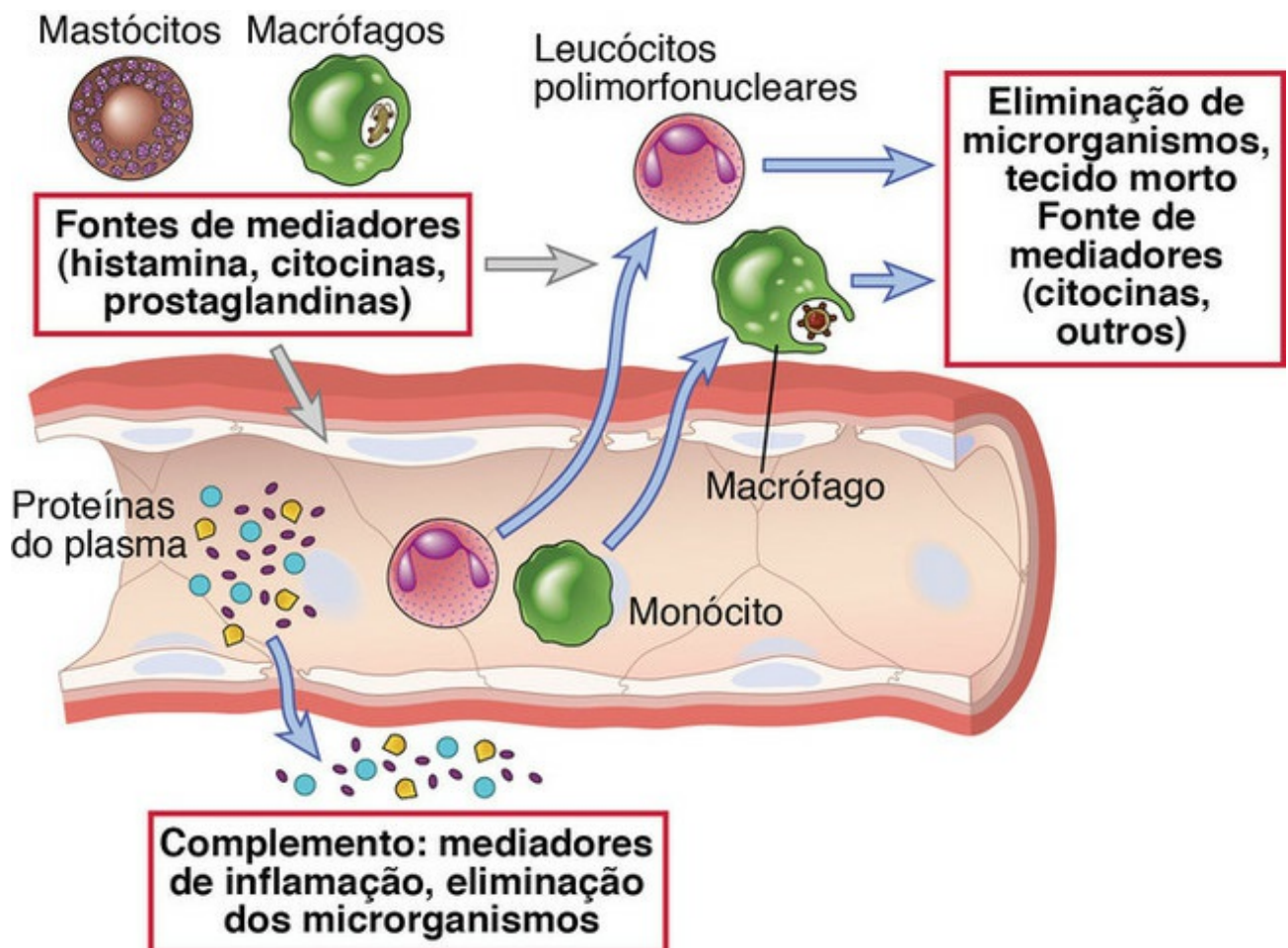


FIGURA 2-15 Resposta de inflamação aguda.

As citocinas e outros mediadores são produzidos por macrófagos, células dendríticas (não mostradas), mastócitos e outras células nos tecidos em resposta aos produtos microbianos e às células danificadas do hospedeiro. Esses mediadores aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos, levando à entrada de proteínas plasmáticas (p. ex., proteínas complementares) nos tecidos, e promovem o movimento dos leucócitos do sangue para os tecidos, onde os leucócitos destroem os microrganismos, limpam as células danificadas e promovem mais inflamação e reparo.

Recrutamento de Fagócitos aos Locais de Infecção e Dano Tecidual

Os neutrófilos e os monócitos migram para os locais de infecção extravascular ou dano tecidual ligando-se às moléculas de adesão endotelial e em resposta a estímulos quimioatrativos produzidos por células teciduais em resposta a PAMP e DAMP. A migração dos leucócitos do sangue para os tecidos é um processo com múltiplos passos que consiste em interações adesivas fracas dos leucócitos às células endoteliais, seguidas por uma adesão firme e, então, pela transmigração através do endotélio (Fig. 2-16).

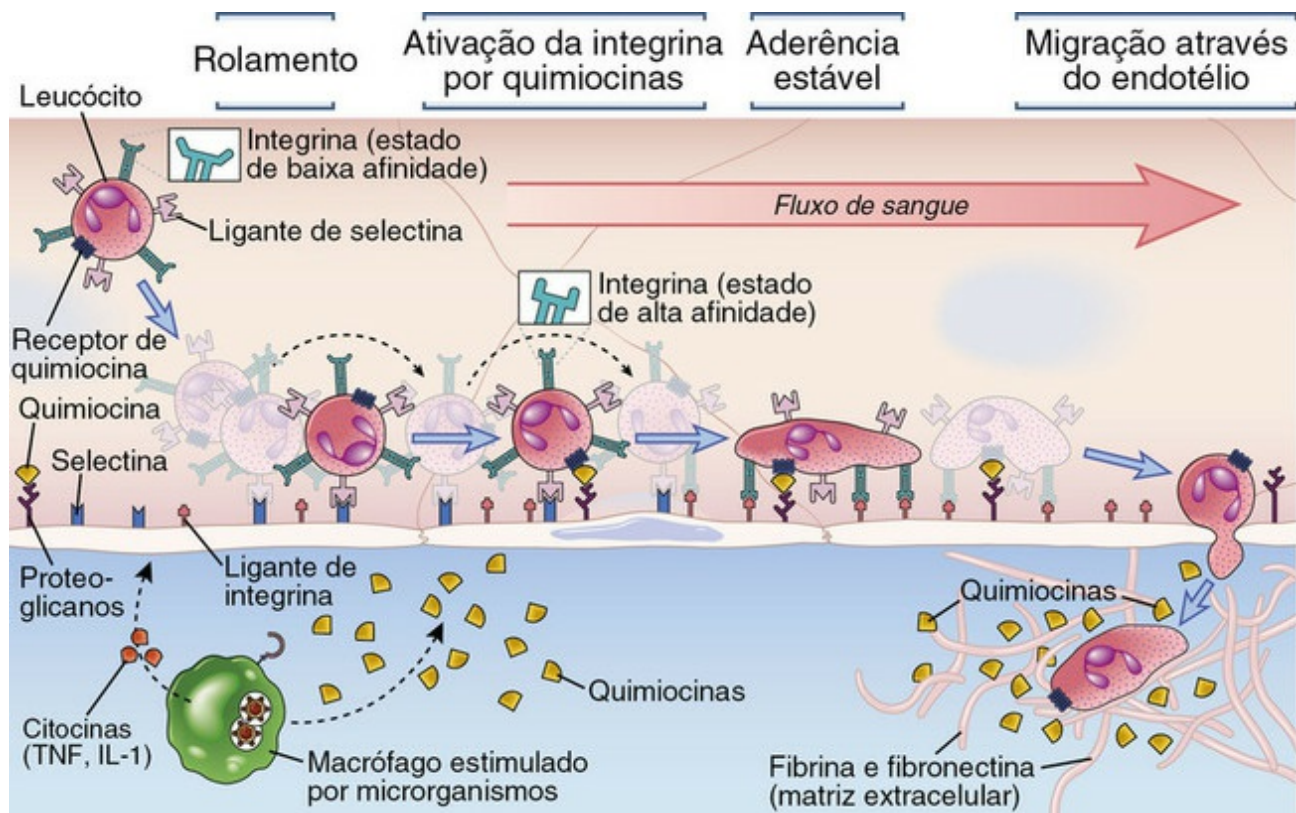


FIGURA 2-16 Sequência de eventos na migração dos leucócitos para os locais de infecção.

Os macrófagos que encontram os microrganismos nos locais de infecção produzem citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 [IL-1]) que ativam as células endoteliais das vênulas próximas a produzir selectinas, ligantes para as integrinas e para secretar quimiocinas. As selectinas são intermediárias na fraca ligação ao endotélio e no rolamento dos neutrófilos; as integrinas estimulam a forte adesão dos neutrófilos; e as quimiocinas ativam os neutrófilos, estimulando sua migração por meio do endotélio para o local da infecção. Os monócitos e os linfócitos T ativados usam os mesmos mecanismos para migrar para os locais de infecção.

Se um agente infeccioso penetra em um epitélio e entra no tecido subepitelial, os macrófagos residentes e outras células reconhecem o patógeno e respondem produzindo citocinas. Duas dessas citocinas, o TNF e a IL-1, atuam no endotélio de vênulas próximas ao local de infecção. Essas citocinas estimulam as células endoteliais para que expressem duas moléculas de adesão da família **selectina**, chamadas de E-selectina e P-selectina (selectina refere-se às propriedades de essas moléculas ligarem carboidrato ou lectina). Os neutrófilos e os monócitos circulantes expressam carboidratos de superfície que se ligam fracamente às selectinas. Os neutrófilos ligam-se ao endotélio, o fluxo de sangue destrói essa ligação, e a ligação se forma novamente mais adiante, e assim sucessivamente, resultando no “rolamento” dos leucócitos ao longo da superfície endotelial.

Os leucócitos expressam outro conjunto de moléculas de adesão, chamadas de **integrinas**, porque elas integram sinais extrínsecos nas alterações do citoesqueleto. As integrinas estão presentes em um estado de baixa afinidade nos leucócitos que não foram ativados. No interior do local da infecção, macrófagos teciduais e células endoteliais produzem **quimiocinas**, que se ligam às glicoproteínas na superfície luminal das células endoteliais, sendo apresentadas

em altas concentrações aos leucócitos que estão rolando pelo endotélio. Essas quimiocinas estimulam um rápido aumento na afinidade das integrinas dos leucócitos pelos ligantes presentes no endotélio. Ao mesmo tempo, o TNF e a IL-1 estimulam o endotélio a expressar os ligantes para as integrinas. A forte ligação das integrinas aos seus ligantes interrompe o rolamento dos leucócitos no endotélio. O citoesqueleto dos leucócitos é reorganizado e as células se espalham na superfície endotelial. As quimiocinas também estimulam a motilidade dos leucócitos, assim como produtos bacterianos e produtos de ativação do complemento. Com isso, os leucócitos começam a migrar entre as células endoteliais, através da parede do vaso, seguindo o gradiente de concentração desses quimioatrativos até o local da infecção.

A sequência de rolamento mediada pela selectina, a firme adesão mediada pela integrina dependente de quimiocina e a motilidade mediada pela quimiocina levam à migração dos leucócitos do sangue para um local de infecção extravascular em questão de minutos após a infecção. (Conforme discutido no [Cap. 6](#), a mesma sequência de eventos é responsável pela migração de linfócitos T ativados para os tecidos infectados.) Deficiências hereditárias nas integrinas e nos ligantes de selectina levam ao recrutamento deficiente de leucócitos aos locais de infecção e à maior suscetibilidade a infecções. Essas disfunções são chamadas de **deficiências de adesão leucocitária** (LAD, do inglês, *leukocyte adhesion deficiencies*).

Produtos microbianos e citocinas inflamatórias como o TNF fazem com que os capilares tornem-se permeáveis, permitindo que proteínas circulantes, incluindo proteínas e anticorpos do complemento, saiam dos vasos sanguíneos e entrem no sítio tecidual de infecção. Essas proteínas atuam juntamente com fagócitos para destruir os agentes ofensivos. Em algumas infecções, leucócitos sanguíneos que não neutrófilos e macrófagos, como eosinófilos, podem ser recrutados a locais de infecção e oferecem defesa contra os patógenos.

Fagocitose e Destruição de Microrganismos

Os neutrófilos e os macrófagos ingerem (fagocitam) patógenos e destroem os microrganismos ingeridos em vesículas intracelulares ([Fig. 2-17](#)). Fagocitose é um processo de ingestão de partículas com mais de 0,5 µm de diâmetro. Ela tem início com receptores de membrana ligando-se ao microrganismo. Os principais receptores fagocíticos são alguns receptores de reconhecimento de padrões, como receptores de manose e outras lectinas, e receptores para anticorpos e complemento. Microrganismos opsonizados com anticorpos e fragmentos do complemento são capazes de ligar-se avidamente a receptores específicos em fagócitos, resultando em uma internalização muito maior ([Cap. 8](#)). A ligação do microrganismo à célula é seguida pela extensão da membrana plasmática do fagócito ao redor da partícula. A membrana se fecha, e a partícula é internalizada em uma vesícula ligada à membrana, chamada de fagossoma. Os fagossomas se fundem com os lisossomas, formando os fagolisossomas. Ao mesmo tempo que o microrganismo está sendo ligado pelos receptores de fagócitos e ingerido, o

fagócito recebe sinais de diversos receptores que ativam diversas enzimas no fagolisossoma. Uma dessas enzimas, chamada de oxidase fagocitária, converte rapidamente o oxigênio molecular em ânion superóxido e radicais livres, um processo chamado surto oxidativo (ou surto respiratório). Esses radicais livres são chamados de **intermediários reativos do oxigênio** (ROS, do inglês, *reactive oxygen species*), sendo tóxicos para os microrganismos ingeridos. Uma segunda enzima, chamada de óxido nítrico sintase induzida (iNOS), catalisa a conversão da arginina em **óxido nítrico** (ON), que também é uma substância microbicida. O terceiro conjunto de enzimas, as proteases lisossômicas, quebra as proteínas microbianas. Todas essas substâncias microbicidas são produzidas principalmente nos lisossomas e fagolisossomas, agindo nos microrganismos ingeridos sem danificar os fagócitos.

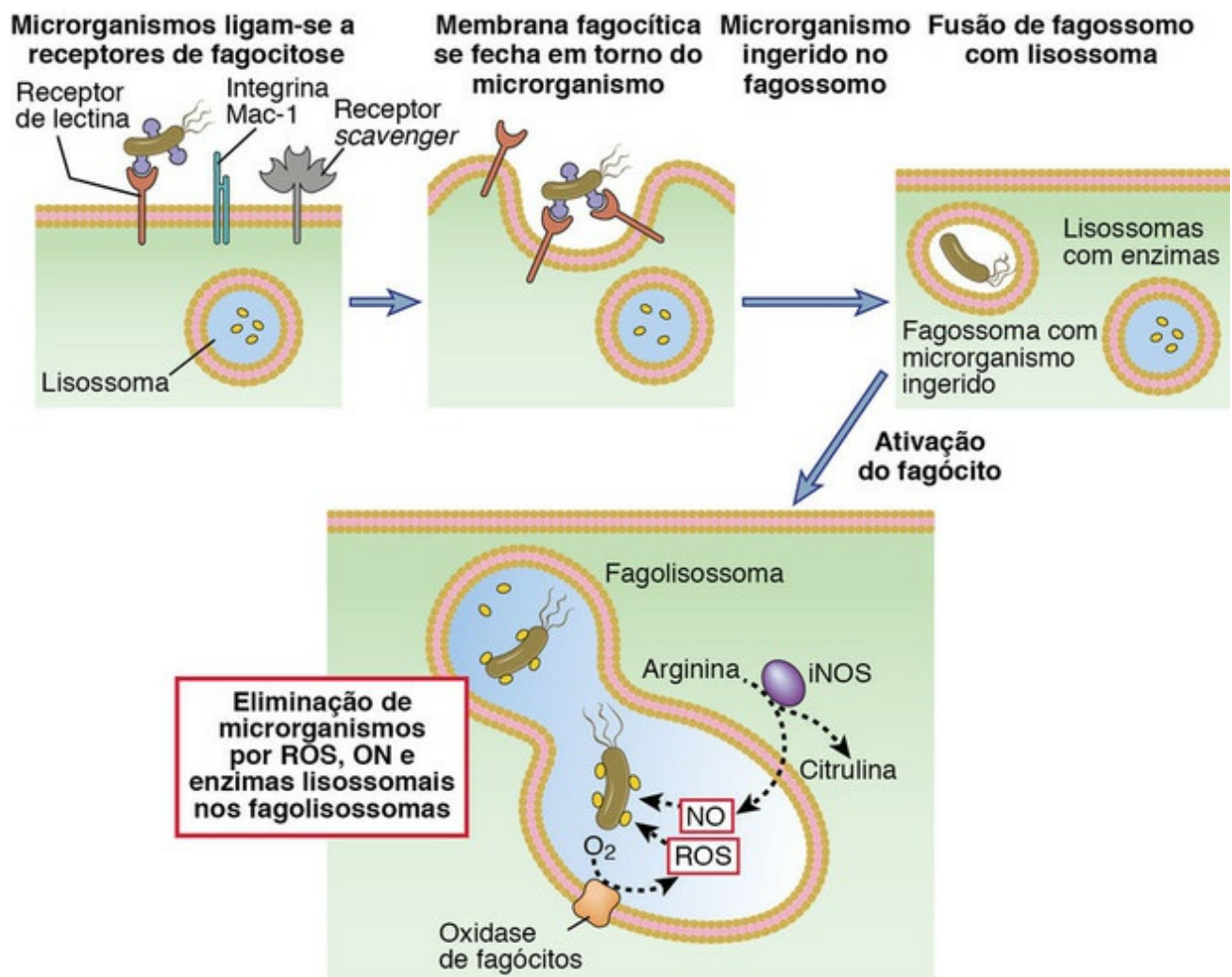


FIGURA 2-17 Fagocitose e destruição intracelular dos microrganismos. Os macrófagos e os neutrófilos expressam muitos receptores em sua superfície que podem ligar-se aos microrganismos para fagocitá-los; são exibidos alguns exemplos desses receptores. Os microrganismos são ingeridos nos fagossomas, que se fundem com lisossomas, e os microrganismos são destruídos pelas enzimas e por diversas substâncias tóxicas produzidas nos fagolisossomas. As mesmas substâncias podem ser liberadas dos fagócitos e podem eliminar os microrganismos extracelulares (não mostrados). iNOS, óxido nítrico sintase induzível; ON, óxido nítrico; ROS, espécies reativas do oxigênio.

Além da exterminação intracelular, os neutrófilos utilizam mecanismos adicionais para destruir microrganismos. Eles podem liberar conteúdos de grânulos microbicidas no ambiente extracelular. Em resposta a patógenos e mediadores inflamatórios, os neutrófilos morrem, e durante esse processo eles expelem seus conteúdos nucleares para formar redes de histonas (poderosas proteínas antimicrobianas) e outros componentes, que são chamados de Redes Extracelulares de Neutrófilos (NET, do inglês, *Neutrophil Extracellular Traps*). Essas NET interceptam bactérias e fungos e matam os organismos. Em alguns casos, as enzimas e ROS liberados no espaço extracelular podem causar lesão nos tecidos do hospedeiro. É por essa razão que a inflamação, normalmente uma resposta de proteção do hospedeiro contra as infecções, pode causar lesão tecidual.

A deficiência hereditária da oxidase fagocitária é a causa de uma

imunodeficiência chamada de **doença granulomatosa crônica** (CGD, do inglês, *chronic granulomatous disease*). Na CGD, os fagócitos são incapazes de erradicar patógenos intracelulares, e o hospedeiro tenta conter a infecção atraindo mais macrófagos e linfócitos, resultando em conjuntos de células em torno dos microrganismos que são chamados de granulomas.

Defesa Antiviral

A defesa contra vírus é um tipo especial de resposta que envolve interferons, células NK e outros mecanismos.

Interferons tipo I induzem a resistência a infecção e replicação virais, chamada de estado antiviral. IFN tipo I, que incluem várias formas de IFN- α e um IFN- β , são secretados por muitos tipos de células infectadas por vírus. Uma fonte importante dessas citocinas é um tipo de célula dendrítica chamada célula dendrítica plasmacitoide ([Cap. 3](#)). Quando IFN tipo I secretados de células dendríticas ou outras células infectadas se ligam ao receptor IFN em células não infectadas adjacentes, são ativadas vias de sinalização que inibem a replicação viral e destroem genomas virais ([Fig. 2-18](#)). Essa ação é a base para o uso do IFN- α para tratar algumas formas de hepatite viral crônica.

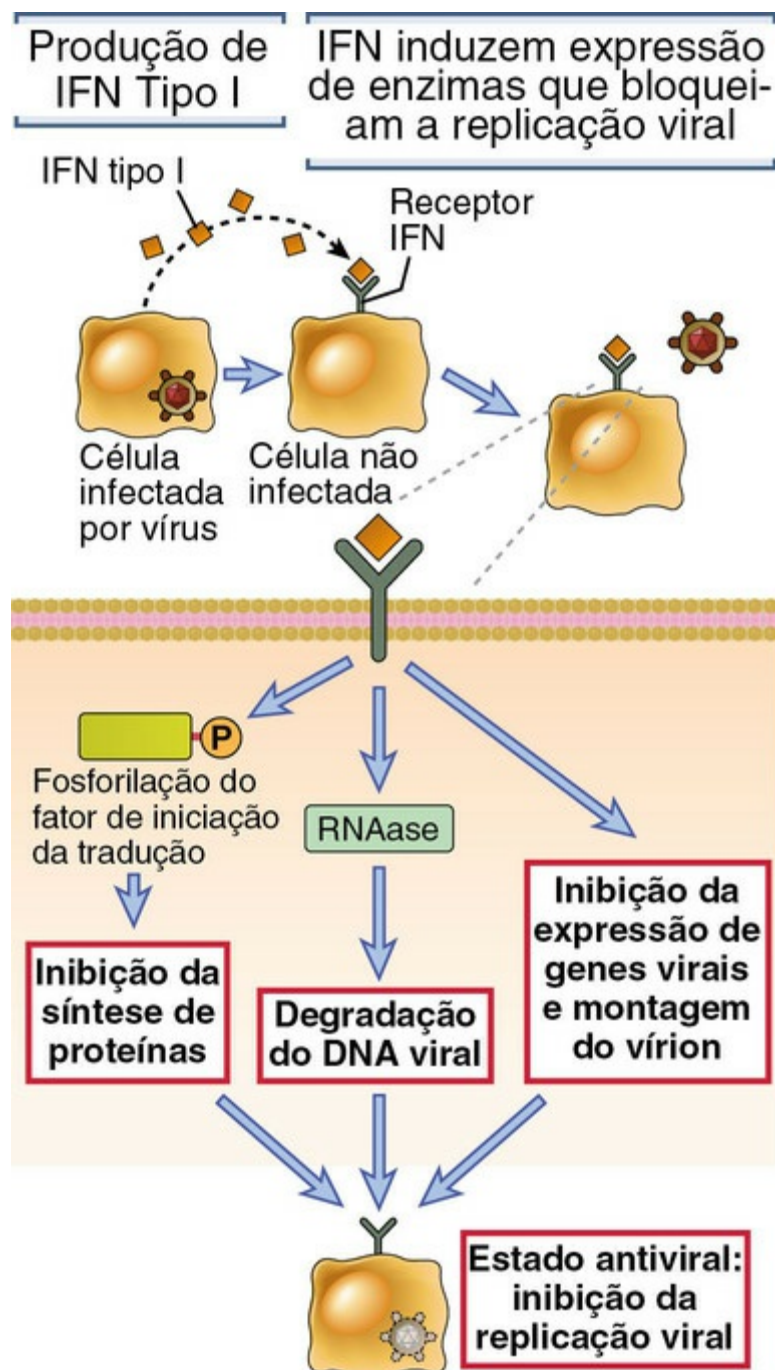


FIGURA 2-18 Ações antivirais dos interferons tipo I.

Os interferons tipo I (IFN- α , IFN- β) são produzidos pelas células infectadas pelo vírus em resposta à sinalização TLR intracelular e outros sensores do RNA viral. Os interferons tipo I ligam-se aos receptores nas células não infectadas próximas e ativam as vias de sinalização que induzem a expressão de diversas enzimas que interferem na replicação viral em diferentes etapas, incluindo inibição da tradução proteica viral, aumento da degradação do RNA viral e inibição da expressão genética viral e reunião do vírion. Os IFN tipo I também ligam-se aos receptores nas células infectadas e induzem a expressão dos genes cujos produtos aumentam a suscetibilidade das células para a eliminação mediada pelo CTL (não mostrada).

Células infectadas por vírus podem ser destruídas por células NK, conforme descrito anteriormente. IFN tipo I aumentam a capacidade das células NK de matar células infectadas. Além disso, parte da resposta inata a infecções virais inclui maior apoptose de células infectadas. A morte das células infectadas elimina o reservatório de infecção.

Regulação das Respostas Imunes Inatas

Respostas imunes inatas são reguladas por uma variedade de mecanismos que são desenvolvidos para prevenir o dano excessivo aos tecidos. Esses mecanismos reguladores incluem a produção de citocinas anti-inflamatórias por macrófagos e células dendríticas, incluindo a interleucina-10 (IL-10), que inibe as funções microbidas e pró-inflamatórias de macrófagos (via clássica de ativação de macrófagos) e o receptor antagonista de IL-1, que bloqueia as ações da IL-1. Existem muitos mecanismos de retroalimentação nos quais sinais que induzem a produção de citocina pró-inflamatória também induzem a expressão de inibidores da sinalização da citocina. Por exemplo, a sinalização do TLR estimula a expressão de proteínas chamadas supressores da sinalização de citocina (SOCS, do inglês, *suppressors of cytokine signaling*), que bloqueiam as respostas de células a diversas citocinas, incluindo IFN.

Evasão microbiana da imunidade inata

Os patógenos evoluíram de forma a resistir contra os mecanismos da imunidade inata, sendo, conseqüentemente, capazes de entrar e colonizar seus hospedeiros (Fig. 2-19). Algumas bactérias intracelulares resistem à destruição no interior dos fagócitos. A *Listeria monocytogenes* produz uma proteína que lhe permite escapar das vesículas fagocitárias e entrar no citoplasma das células infectadas, onde não é mais suscetível aos ROS ou ON (que são produzidos principalmente nos fagolisossomas). A parede celular das micobactérias contém um lipídio que inibe a fusão das vesículas contendo bactérias ingeridas com os lisossomas. Outros patógenos possuem uma parede celular resistente à ação das proteínas do complemento. Como será abordado nos [Capítulos 6 e 8](#), esses mecanismos também permitem que os microrganismos resistam aos mecanismos efetores das imunidades celular e humoral, os dois braços da imunidade adquirida.

Mecanismo de evasão imunológica	Organismo (exemplo)	Mecanismo
Resistência à fagocitose	Pneumococo	Polissacarídeos capsulares inibem a fagocitose
Resistência às espécies reativas de oxigênio nos fagócitos	Estafilococos	Produção de catalase, a qual quebra os intermediários reativos de oxigênio
Resistência à ativação do complemento (via alternativa)	<i>Neisseria meningitidis</i>	Expressão de ácido siálico inibe as convertases C3 e C5
	Estreptococos	Proteína M bloqueia a ligação de C3 ao organismo e a ligação de C3b aos receptores de complemento
Resistência a antibióticos antimicrobianos peptídicos	<i>Pseudomonas</i>	Síntese de LPS modificado que resiste à ação dos antibióticos peptídicos

FIGURA 2-19 Evasão do sistema imunológico inato pelos microrganismos. Esta tabela oferece os exemplos selecionados pelos quais os microrganismos podem evadir ou resistir à imunidade inata. LPS, Lipopolissacarídeo.

O papel da imunidade inata na estimulação das respostas da imunidade adquirida

Até o momento, demos maior atenção a como o sistema imunológico inato reconhece os microrganismos e combate as infecções. Mencionamos no início deste capítulo que, além de suas funções de defesa, a resposta imunológica inata tem a importante função de alertar o sistema imunológico adquirido de que é necessária uma resposta imunológica eficaz. Nesta seção final do capítulo, são resumidos alguns dos mecanismos pelos quais as respostas imunológicas inatas estimulam as respostas imunológicas adquiridas.

A resposta imunológica inata gera moléculas que emitem sinais, além dos antígenos, que são necessários para ativar os linfócitos T e B virgens. No [Capítulo 1](#), introduzimos o conceito de que a total ativação de linfócitos específicos ao antígeno requer dois sinais. O antígeno pode ser chamado de sinal 1 e a resposta imune inata para microrganismos e para células do hospedeiro danificadas pelos microrganismos pode emitir o sinal 2 ([Fig. 2-20](#)). Os estímulos que avisam o sistema imune adquirido de que ele precisa reagir também foram chamados de sinais de perigo. Essa necessidade de um segundo sinal dependente dos patógenos garante que os linfócitos respondam a agentes infecciosos e não a substâncias inofensivas, não infecciosas. Em situações experimentais ou nas vacinações, as respostas imunológicas adquiridas podem ser induzidas por antígenos sem a presença dos microrganismos. Em todos esses casos os antígenos têm de ser administrados associados a substâncias chamadas de **adjuvantes**, que desencadeiam as mesmas reações imunológicas inatas que os patógenos. De fato, muitos adjuvantes potentes são produtos dos microrganismos. A natureza e o mecanismo de ação do segundo sinal são

descritos na discussão sobre a ativação dos linfócitos T e B (Caps. 5 e 7, respectivamente). Aqui, descrevemos dois exemplos para ilustrar o segundo sinal gerado durante as reações imunológicas inatas.

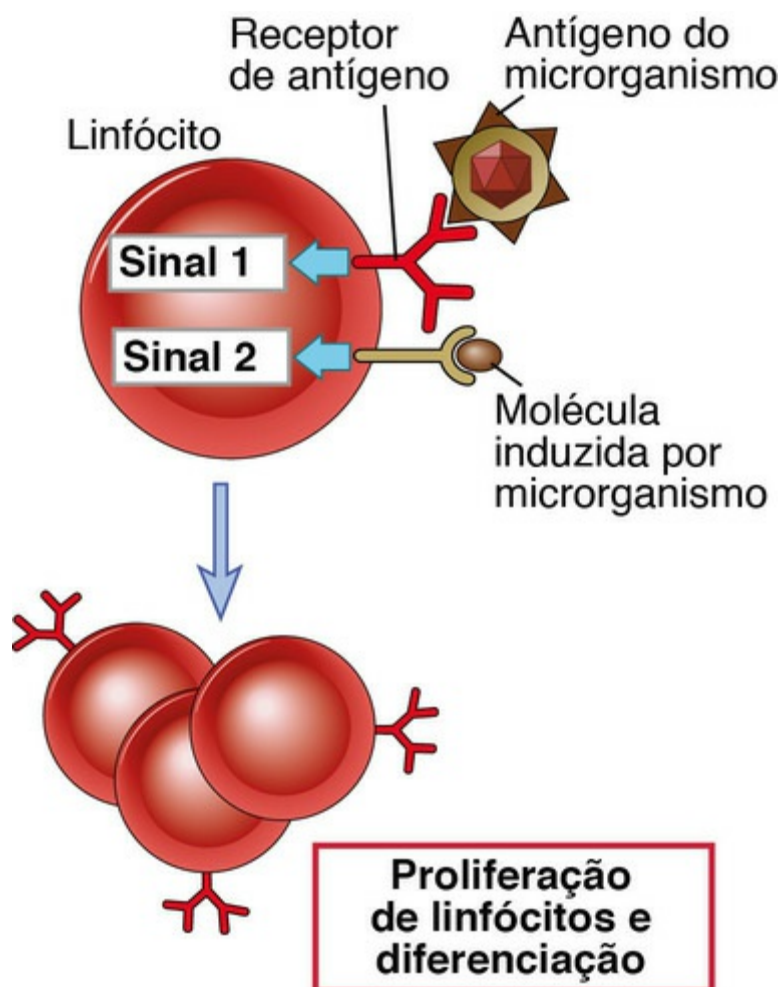


FIGURA 2-20 O requerimento de dois sinais para a ativação de linfócito. O reconhecimento do antígeno pelos linfócitos fornece sinal 1 para a ativação dos linfócitos e componentes dos microrganismos, e substâncias produzidas durante as respostas imunes inatas aos microrganismos fornecem o sinal 2. Nesta ilustração, os linfócitos poderiam ser as células T ou B. Por convenção, os principais sinais secundários para células T são chamados de coestimuladores porque suas funções junto com os antígenos estimulam as células. A natureza dos segundos sinais para linfócitos T ou B está descrita mais detalhadamente em capítulos posteriores.

Os microrganismos (ou o IFN- γ produzido pelas células NK em resposta aos patógenos) estimulam as células dendríticas e os macrófagos a produzirem dois tipos de segundo sinal que podem ativar os linfócitos T. Em primeiro lugar, as células dendríticas aumentam sua expressão de moléculas de superfície chamadas de **coestimuladores**, que se ligam a receptores nas células T virgens e, juntamente com o reconhecimento do antígeno, ativam as células T. Em segundo lugar, as células dendríticas e os macrófagos secretam citocinas como a IL-12, IL-1 e IL-6, que estimulam a diferenciação das células T virgens em células efetoras da imunidade adquirida celular.

Os patógenos no sangue ativam o sistema do complemento pela via alternativa. Uma das proteínas produzidas durante a ativação do complemento, chamada de C3d, se liga de forma covalente ao microrganismo. Ao mesmo tempo que linfócitos B reconhecem os antígenos microbianos por meio de seus receptores antigênicos, as células B reconhecem o C3d ligado ao patógeno por meio de um receptor para essa proteína. A combinação do reconhecimento do antígeno e do C3d inicia o processo de diferenciação das células secretoras de anticorpos. Assim, um produto do complemento atua como um segundo sinal para a resposta humoral.

Esses exemplos ilustram as características importantes dos segundos sinais: esses sinais não só estimulam a imunidade adquirida, como direcionam a natureza da resposta imunológica adquirida. Os microrganismos intracelulares e aqueles que foram fagocitados precisam ser eliminados pela imunidade celular, a resposta imunológica adquirida mediada pelos linfócitos T. Os patógenos que foram encontrados e ingeridos por células dendríticas ou macrófagos induzem os segundos sinais – ou seja, os coestimuladores e a IL-12 – os quais estimulam a resposta da célula T. Em contraste, os microrganismos no sangue precisam ser combatidos pelos anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos B durante a resposta humoral. Esses microrganismos ativam o sistema complemento que, por sua vez, estimula a ativação das células B e a produção de anticorpos. Assim, os diversos tipos de patógenos induzem tipos de respostas imunológicas inatas diferentes que, por sua vez, estimulam tipos de resposta imunológica adquirida mais adequados para combater os diversos patógenos.

Resumo

- ✱ Todos os microrganismos multicelulares contêm mecanismos intrínsecos de defesa contra as infecções, que constituem a imunidade inata.
- ✱ Os mecanismos da imunidade inata respondem aos microrganismos e não a substâncias não microbianas, são específicos para estruturas presentes nas diversas classes de patógenos, são intermediados por receptores codificados na linhagem germinativa e não são acentuados por exposições repetidas.
- ✱ Os receptores tipo Toll (TLR), expressos nas membranas plasmáticas e nos endossomos de diversos tipos celulares, são a maior classe de sistemas de receptores da imunidade inata que reconhecem diferentes produtos microbianos, incluindo constituintes da parede celular bacteriana e ácidos nucleicos virais. Alguns receptores da família do NLR reconhecem microrganismos, produtos de células danificadas e outras substâncias, e esses receptores sinalizam através de um complexo de multiproteína citosólica, o inflamassoma, para induzir a secreção da interleucina-1 de citocina pró-inflamatória.
- ✱ Os principais componentes da imunidade inata são o epitélio, os fagócitos, as células dendríticas, as células *natural killer*, as citocinas e as proteínas

plasmáticas, incluindo as proteínas do sistema complemento.

- ✱ O epitélio fornece barreiras físicas contra os microrganismos, produz antibióticos e contém linfócitos que podem prevenir infecções.
- ✱ Os principais fagócitos – neutrófilos e monócitos/macrófagos – são células sanguíneas que são recrutadas aos locais de infecção, onde são ativadas pelo envolvimento de diferentes receptores. Os macrófagos ativados destroem microrganismos e células mortas e iniciam o reparo tecidual; essas funções podem ser executadas por diferentes populações de macrófagos.
- ✱ As células *natural killer* (NK) destroem as células do hospedeiro infectadas com patógenos intracelulares e produzem interferon- γ , uma citocina que ativa os macrófagos para que destruam os microrganismos fagocitados.
- ✱ O sistema complemento é uma família de proteínas que são ativadas sequencialmente por alguns tipos de microrganismos e pelos anticorpos (no braço humoral da imunidade adquirida). As proteínas do complemento cobrem (opsonizam) os microrganismos para que sejam fagocitados, estimulam a inflamação e destroem os patógenos.
- ✱ As citocinas da imunidade inata estimulam a inflamação (TNF, IL-1, quimiocinas), ativam as células NK (IL-12) e os macrófagos (IFN γ) e previnem as infecções virais (IFN tipo I).
- ✱ A inflamação consiste no recrutamento de fagócitos aos locais de infecção e dano tecidual, um processo mediado pela ligação a moléculas de adesão endotelial que são induzidas pelas citocinas TNF e IL-1 e pela resposta a quimioatraentes solúveis, incluindo as quimiocinas, fragmentos do complemento e peptídeos bacterianos. A isto se segue a ingestão e destruição de microrganismos e células danificadas.
- ✱ A defesa antiviral é mediada por interferons tipo I, que inibem a replicação viral, e por células NK, que matam células infectadas.
- ✱ Além da defesa inicial contra as infecções, as respostas imunológicas inatas fornecem sinais que atuam em conjunto com antígenos para a ativação dos linfócitos B e T. Essa exigência de um segundo sinal garante que a imunidade adquirida seja desencadeada por microrganismos (os indutores das reações imunológicas inatas) e não por substâncias não bacterianas.

Perguntas de revisão

1. Como a especificidade da imunidade inata difere da especificidade da imunidade adquirida?
2. Dê exemplos de substâncias microbianas reconhecidas pelo sistema imunológico inato, e quais são os receptores para essas substâncias?
3. O que é inflamassoma e como ele é estimulado?
4. Quais são os mecanismos pelos quais o epitélio da pele previne a entrada dos microrganismos?

5. Como os fagócitos ingerem e destroem os microrganismos?
 6. Qual o papel das moléculas do MHC no reconhecimento das células infectadas pelas células NK e qual o significado fisiológico desse reconhecimento?
 7. Qual o papel das citocinas TNF, IL-12 e interferons tipo I na defesa contra infecções?
 8. Como as respostas imunológicas inatas acentuam a imunidade adquirida?
- As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.*

CAPÍTULO 3

Captura e Apresentação dos Antígenos aos Linfócitos

O que os Linfócitos Veem

ANTÍGENOS RECONHECIDOS PELOS LINFÓCITOS T

CAPTURE DOS ANTÍGENOS PROTEICOS PELAS CÉLULAS
APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

ESTRUTURA E FUNÇÃO DAS MOLÉCULAS DO COMPLEXO PRINCIPAL
DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Estrutura das Moléculas do MHC

Propriedades dos Genes e Proteínas do MHC

Ligação de Peptídeos às Moléculas do MHC

PROCESSAMENTO E APRESENTAÇÃO DOS ANTÍGENOS PROTEICOS

Processamento dos Antígenos Internalizados para Apresentação pelas
Moléculas do MHC Classe II

Processamento dos Antígenos Citosólicos para Apresentação pelas
Moléculas do MHC Classe I

Apresentação Cruzada dos Antígenos Internalizados às Células T CD8⁺

Significância Fisiológica da Apresentação de Antígeno Associado ao MHC

Funções das Células Apresentadoras de Antígenos Além da Apresentação
dos Antígenos

ANTÍGENOS RECONHECIDOS PELOS LINFÓCITOS B E OUTROS
LINFÓCITOS

RESUMO

As respostas imunológicas adaptativas são iniciadas pelo reconhecimento dos antígenos pelos receptores de antígenos dos linfócitos. Os linfócitos B e T diferem em relação aos antígenos que reconhecem. Os receptores de antígenos dos linfócitos B – ou seja, os anticorpos ligados à membrana – podem reconhecer uma grande variedade de macromoléculas (proteínas, polissacarídeos, lipídios e ácidos nucleicos), na forma solúvel ou na forma associada à superfície celular, assim como pequenas substâncias químicas. Consequentemente, as respostas humorais

mediadas pelas células B podem ser geradas contra vários tipos de antígenos da membrana celular dos microrganismos e antígenos solúveis. Os receptores de antígenos da maioria dos linfócitos T, por outro lado, só podem identificar fragmentos peptídicos de antígenos proteicos, e apenas quando estes são apresentados por moléculas especializadas nas células do hospedeiro. Consequentemente, as respostas imunológicas mediadas pelas células T só podem ser geradas contra os antígenos proteicos que são produzidos ou tomados pelas células do hospedeiro. Este capítulo aborda a natureza dos antígenos reconhecidos pelos linfócitos. O [Capítulo 4](#) descreve os receptores usados pelos linfócitos para detectar esses antígenos.

A indução das respostas imunológicas pelos antígenos é um processo extraordinário que deve superar muitas barreiras aparentemente intransponíveis. A primeira é a baixa quantidade de linfócitos virgens específicos para qualquer antígeno, que pode ser menor do que um em cada 10^5 linfócitos. Essa pequena fração de linfócitos deve localizar e reagir rapidamente ao antígeno, onde quer que seja introduzido. A segunda, diferentes tipos de respostas imunes adaptativas são necessárias para defender-se contra diferentes tipos de microrganismos. De fato, o sistema imunológico precisa reagir de diversas maneiras até ao mesmo microrganismo em diferentes estágios de sua vida. Por exemplo, a defesa contra um microrganismo (p. ex., um vírus) que entrou na circulação e se encontra livre no sangue depende de anticorpos que liguem esse microrganismo, evitem que ele infecte as células do hospedeiro e ajudem a eliminá-lo. Após ele ter infectado as células do hospedeiro, no entanto, o microrganismo está livre de anticorpos, que não podem entrar nas células. Como resultado, a ativação dos linfócitos T citotóxicos (CTL, do inglês, *cytotoxic T lymphocytes*) pode ser necessária para eliminar as células infectadas e eliminar o reservatório da infecção. Assim, confrontamo-nos com duas questões importantes:

- Como os poucos linfócitos específicos para qualquer antígeno microbiano encontram o microrganismo, especialmente levando-se em consideração que os microrganismos podem entrar em qualquer lugar do corpo?
- Como as células do sistema imunológico produzem as células e moléculas efetoras mais indicadas para erradicar um determinado tipo de infecção, como os anticorpos que se ligam aos microrganismos extracelulares e os CTL que destroem as células infectadas com microrganismos em seu citoplasma?

A resposta a ambas as questões é que o sistema imunológico desenvolveu um sistema altamente especializado para capturar e apresentar antígenos aos linfócitos. As pesquisas realizadas por imunologistas, biólogos celulares e bioquímicos levou a uma profunda compreensão sobre como os antígenos proteicos são capturados, metabolizados e apresentados para serem reconhecidos pelos linfócitos T. Esse é o principal ponto abordado neste capítulo. Sabemos pouco sobre como os antígenos proteicos e não proteicos são capturados e apresentados para reconhecimento pelos linfócitos B, como resumido na última seção.

Antígenos reconhecidos pelos linfócitos T

A maioria dos linfócitos T reconhece antígenos peptídicos que estão ligados e são apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) das células apresentadoras de antígenos. O MHC é um *locus* genético cujos produtos proteicos principais desempenham o papel de moléculas apresentadoras de peptídeos no sistema imunológico. Os diferentes clones de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ de todos os indivíduos só podem reconhecer os peptídeos quando eles são apresentados pelas moléculas do MHC. Essa propriedade das células T é chamada de **restrição pelo MHC**. O receptor da célula T (TCR, do inglês, *T cell receptor*) reconhece alguns aminoácidos de antígenos peptídicos e, simultaneamente, também reconhece os resíduos da molécula do MHC que está apresentando o peptídeo (Fig. 3-1). As propriedades das moléculas do MHC e o significado da restrição pelo MHC são descritos mais adiante neste capítulo. O modo como as células T aprendem a reconhecer os peptídeos apresentados somente pelas moléculas do MHC próprio é descrito no [Capítulo 4](#). Da mesma maneira, algumas pequenas populações das células T reconhecem os antígenos lipídicos e outros antígenos não peptídicos apresentados pelas moléculas como as do MHC classe I não polimórfico ou sem qualquer exigência aparente para um sistema de exibição do antígeno especializado.

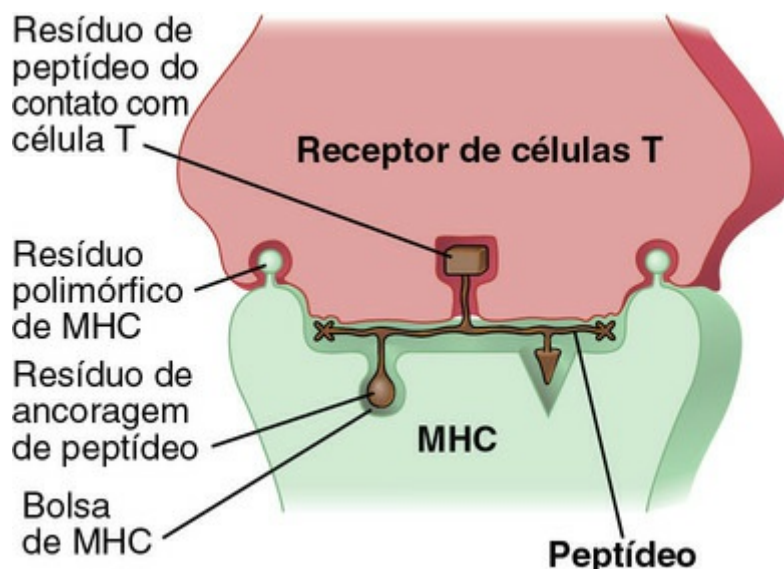


FIGURA 3-1 Esse modelo mostra como um receptor de célula T reconhece um complexo do antígeno peptídico exibido por uma molécula do MHC. As moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) são expressas nas células apresentadoras de antígeno e apresentam peptídeos derivados de antígenos proteicos. Os peptídeos se ligam às moléculas do MHC por resíduos de ancoragem, que ligam os peptídeos às fendas nas moléculas do MHC. O receptor de todas as células T reconhece alguns resíduos do peptídeo e alguns resíduos (polimórficos) da molécula do MHC.

As células especializadas que capturam os antígenos microbianos e os

apresentam para serem reconhecidos pelos linfócitos T são chamadas de **células apresentadoras de antígenos** (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*). Os linfócitos T virgens precisam ver os antígenos proteicos apresentados pelas células dendríticas, as APC mais efetivas e especializadas, ou profissionais, para iniciar a expansão clonal das células T para as células efetoras e de memória. As células T efetoras diferenciadas precisam reconhecer outra vez os antígenos, que podem ser apresentados por diversas APC, para ativar as funções efetoras das células T nas respostas imunológicas humorais e mediadas para células. Inicialmente, abordaremos a maneira como as APC apresentam antígenos para desencadear as respostas imunológicas, e a seguir, o papel das moléculas do MHC nesse processo.

Captura dos antígenos proteicos pelas células apresentadoras de antígenos

Os antígenos proteicos dos microrganismos que entram no corpo são capturados, sobretudo, pelas células dendríticas e concentrados nos órgãos linfoides periféricos, onde a resposta imunológica é iniciada ([Fig. 3-2](#)). Os microrganismos normalmente entram no corpo pela pele (por contato), trato gastrointestinal (por ingestão) e trato respiratório (por inalação). Alguns microrganismos transmitidos por insetos são injetados na corrente sanguínea como resultado da picada do inseto. Os antígenos microbianos também podem ser produzidos em qualquer tecido infectado. Seria impossível para os linfócitos patrulharem todos esses locais em busca de invasores estranhos; em vez disso, os antígenos são levados para os órgãos linfoides pelos quais os linfócitos recirculam.

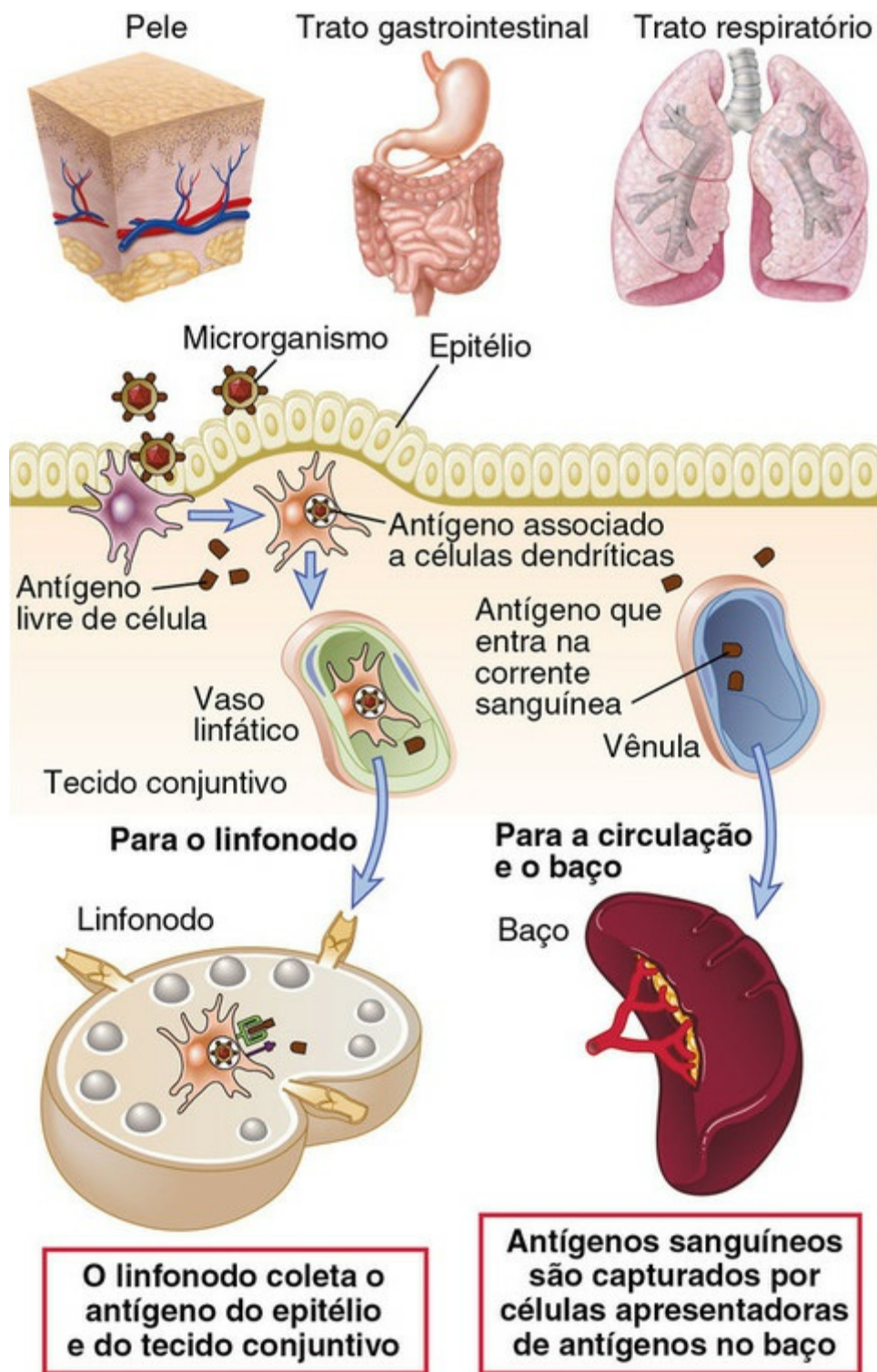


FIGURA 3-2 Captura e apresentação dos antígenos microbianos. Os microrganismos entram através do epitélio, sendo capturados pelas células apresentadoras de antígenos residentes no tecido, ou os microrganismos entram nos vasos linfáticos ou sanguíneos. Os microrganismos e seus antígenos são transportados para os órgãos linfoides periféricos, os linfonodos e o baço, onde os antígenos proteicos são apresentados aos linfócitos T.

Todas as interfaces entre o corpo e o ambiente externo são revestidas por um epitélio contínuo, cuja principal função é fornecer uma barreira à infecção. Os epitélios e os tecidos subepiteliais contêm uma rede de **células dendríticas**; as mesmas células estão presentes nas áreas ricas em células T dos órgãos linfoides periféricos e, em menor quantidade, na maioria dos outros órgãos (Fig. 3-3). Há duas populações principais de células dendríticas, chamadas de convencional e

plasmacitoide, que diferem em suas localizações e respostas ([Fig. 3-4](#)). A maioria das células dendríticas nos tecidos e órgãos linfoides pertence ao subconjunto convencional. Na pele, as células dendríticas epidérmicas são chamadas de células de Langerhans. As células dendríticas plasmacitoides são chamadas assim por causa de sua semelhança morfológica com as células plasmáticas; elas apresentam-se no sangue e nos tecidos. As células dendríticas plasmacitoides também são a principal fonte dos interferons tipo I nas respostas imunes inatas às infecções virais ([Cap. 2](#)).

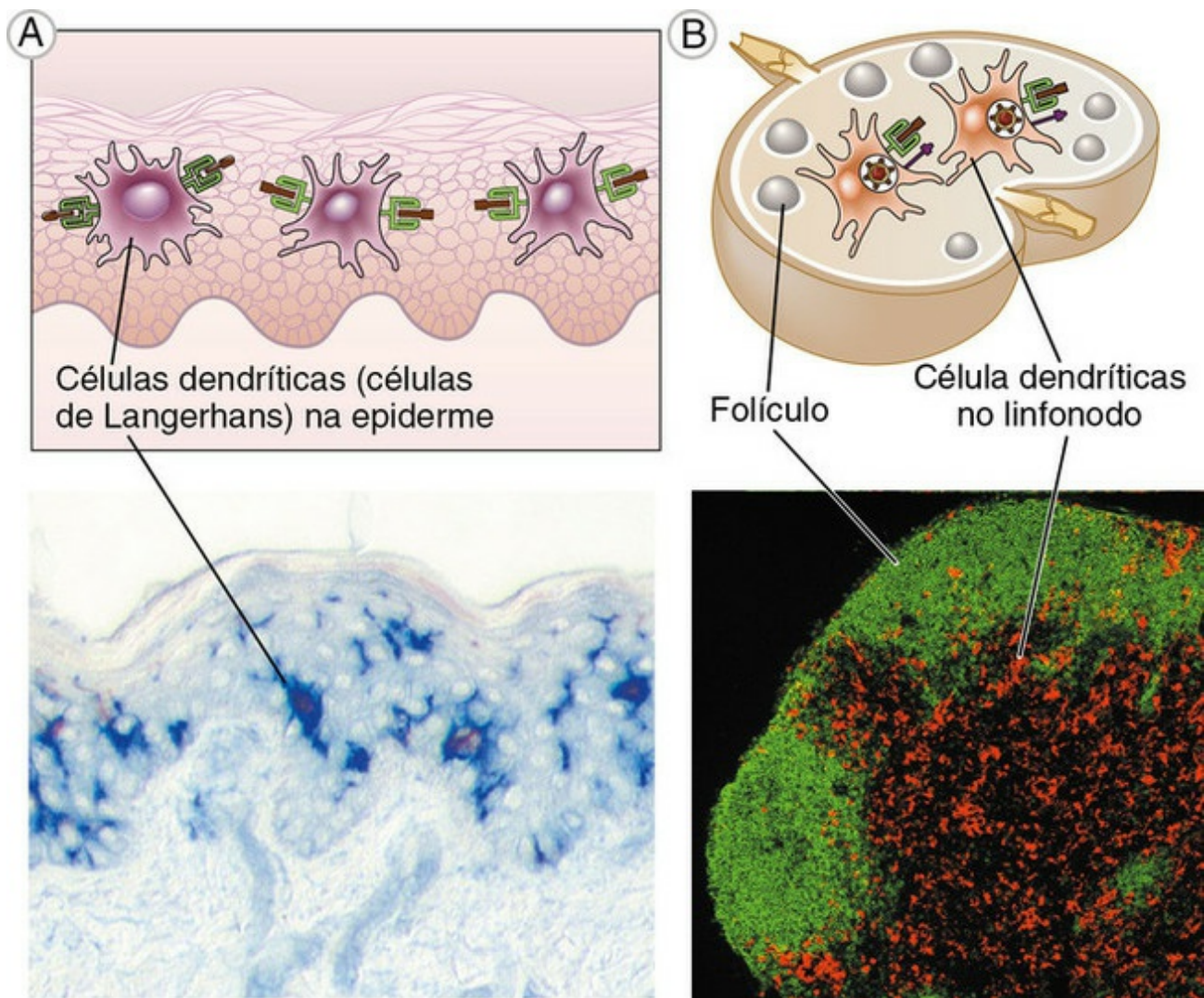


FIGURA 3-3 Células dendríticas.

A, Células dendríticas imaturas residem nos tecidos incluindo os epitélios, como a pele, formando uma rede de células com processos que se interdigitam, vistos como células azuis no corte da pele com coloração imuno-histoquímica com um anticorpo que reconhece essas células. **B**, Células dendríticas maduras residem nas áreas ricas em células T dos linfonodos (e baço, não exibido), podendo ser vistas no corte de um linfonodo com coloração com anticorpos conjugados com fluorocromo contra as células dendríticas (vermelhas) e células B nos folículos (verdes). Observe que as células dendríticas estão nas mesmas regiões do linfonodo como as células T ([Fig. 1-15, B](#)). (A, Micrografia de pele, cortesia do Dr. Y-J. Liu, MD, Anderson Cancer Center, Houston; B, cortesia de Drs. Kathryn Pape e Jennifer Walter, University of Minnesota Medical School, Minneapolis.)

Característica	Células dendríticas convencionais	Células dendríticas plasmacitoides
Marcadores de superfície	CD11c alto CD11b alto	CD11c baixo CD11b negativo B220 alto
Localização principal	Tecidos	Sangue e tecido
Expressão de receptores tipo Toll	TLR 4, 5, 8 altos	TLR 7, 9 altos
Principais citocinas produzidas	TNF, IL-6, IL-12	Interferons tipo I
Funções principais postuladas	Indução de respostas de células T contra a maioria dos antígenos	Imunidade inata antiviral e indução de respostas de células T contra vírus

FIGURA 3-4 Populações das células dendríticas.

Essa tabela lista as propriedades de duas grandes classes de célula dendrítica, convencional e plasmacitoide. Muitos subgrupos das células dendríticas convencionais foram descritos (não mostrados), que podem desempenhar as funções especializadas em diferentes tecidos. IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral.

As células dendríticas utilizam diversos receptores da membrana para ligar os microrganismos, como os receptores de lectina para as estruturas de carboidratos típicas das glicoproteínas microbianas, mas não dos mamíferos. Estes microrganismos capturados ou seus antígenos normalmente entram nas células dendríticas por endocitose mediada por receptor; alguns antígenos solúveis podem entrar por pinocitose. Ao mesmo tempo, os microrganismos estimulam as reações da imunidade inata ligando-se aos **receptores tipo Toll** (TLR, do inglês, *Tool-like receptors*) e outros receptores de microrganismos nas células dendríticas, assim como nas células epiteliais e macrófagos residentes nos tecidos (Cap. 2). Isso resulta na produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-1 (IL-1). A combinação de citocinas com a sinalização direta do TLR ativa a célula dendrítica, resultando em diversas alterações fenotípicas, de migração e de função.

Quando as células dendríticas convencionais que encontram os microrganismos nas barreiras epiteliais são ativadas, elas perdem sua adesividade para os epitélios e passam a expressar o receptor de quimiocina CCR7, que é específico para as citocinas quimioatrativas (quimiocinas) produzidas nas zonas de células T dos linfonodos. Essas quimiocinas direcionam as células dendríticas que saíram do epitélio para que migrem para os linfonodos através dos vasos linfáticos (Fig. 3-5). Durante a migração, as células dendríticas amadurecem, passando de células projetadas para capturar antígenos para APC capazes de estimular os linfócitos T. Esse amadurecimento se reflete no aumento

da síntese e na expressão estável de moléculas do MHC, que apresentam os antígenos às células T, e de outras moléculas, chamadas de coestimuladores, que são necessárias para uma resposta completa das células T (abordada a seguir). Os antígenos solúveis na linfa são capturados pelas células dendríticas que residem nos linfonodos, e os antígenos no sangue são tratados da mesma maneira pelas células dendríticas do baço.

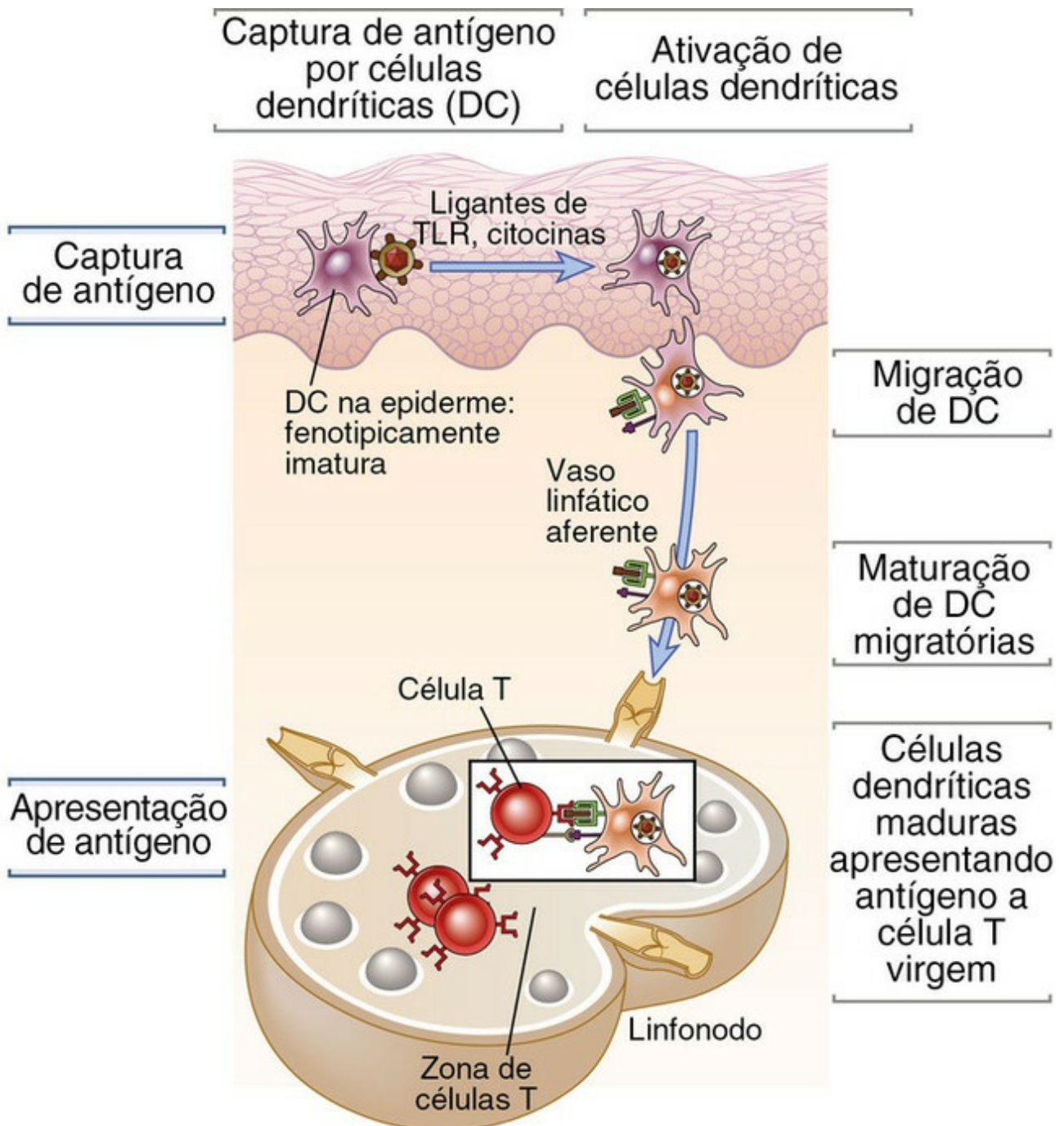


FIGURA 3-5 Captura e apresentação dos antígenos proteicos pelas células dendríticas.

As células dendríticas imaturas no epitélio (pele, no exemplo aqui mostrado, onde as células dendríticas são chamadas de células de Langerhans) capturam os antígenos microbianos, são ativadas e deixam o epitélio. As células dendríticas migram para os linfonodos, sendo atraídas pelas quimiocinas produzidas nos linfáticos e nos nodos. Na resposta aos sinais induzidos pelo microrganismo, como os sinais do receptor tipo Toll (TLR) e citocinas, as células dendríticas amadurecem e adquirem a capacidade de apresentar os antígenos aos linfócitos T virgens nos linfonodos. As células dendríticas podem expressar proteínas diferentes em sua membrana, dependendo do estágio de amadurecimento em que se encontram. As células dendríticas imaturas expressam receptores de superfície que capturam os antígenos microbianos, enquanto as células dendríticas maduras expressam níveis elevados de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e coestimuladores, cuja função é estimular as células T.

O resultado dessa sequência de eventos é que os antígenos proteicos dos

microrganismos que entram no corpo são transportados para as regiões dos linfonodos, onde é mais provável que os antígenos encontrem os linfócitos T. Lembre-se de que os linfócitos T virgens circulam continuamente pelos linfonodos e expressam CCR7, que promove sua entrada nas zonas de células T dos linfonodos ([Cap. 1](#)). Consequentemente, as células dendríticas, transportando o antígeno capturado e as células T virgens que o reconhecem, são unidas nos linfonodos. Esse processo é muito eficiente; se antígenos microbianos são introduzidos em qualquer lugar do corpo, estima-se que em 12 a 18 horas se inicie, nos linfonodos que drenam aquela região, uma resposta das células T a eles.

Tipos diferentes de APC desempenham funções distintas nas respostas imunológicas dependentes das células T ([Fig. 3-6](#)). As células dendríticas são as principais indutoras de tais respostas, porque são as APC mais potentes na ativação dos linfócitos T virgens. O macrófago, que está presente em grande quantidade em todos os tecidos, é outro tipo importante de APC. Nas reações imunológicas mediadas pelas células, os macrófagos fagocitam os microrganismos e apresentam seus antígenos às células T efetoras que, por sua vez, ativam os macrófagos para que destruam os microrganismos ([Cap. 6](#)). Os linfócitos B ingerem os antígenos proteicos, apresentando-os às células T auxiliares dentro dos tecidos linfoides; este processo é importante para o desenvolvimento da imunidade humoral ([Cap. 7](#)). Como será discutido mais adiante, todas as células nucleadas podem apresentar antígenos derivados de microrganismos presentes no seu citoplasma às CTL CD8⁺.

Tipo de célula	Expressão de		Função principal
	MHC classe II	Coestimuladores	
Células dendríticas	Constitutivo; aumenta com maturação; aumentado por IFN- γ	Constitutivo; aumenta com a maturação; induzível por ligantes de TLR, IFN- γ e células T (interações de CD40-CD40L)	Iniciação de respostas de células T a antígenos proteicos
Macrófagos	Baixo ou negativo; induzível por IFN- γ	Baixo, induzível por ligantes de TLR, IFN- γ e células T (interações de CD40-CD40L)	Fase efetora das respostas imunes mediadas por células
Linfócitos B	Constitutivo; aumentado por IL-4	Induzido por células T (interações de CD40-CD40L), ligação cruzada do receptor de antígeno	Apresentação de antígeno às células T auxiliares CD4 ⁺ nas repostas imunes humorais (interações de células B-células T cognatas)

FIGURA 3-6 Células apresentadoras de antígenos principais (APC).

Essa tabela lista as propriedades das APC que expressam o MHC classe II, que apresentam os antígenos para as células T auxiliares CD4⁺. Outros tipos de células, como as células endoteliais vasculares, também expressam o MHC classe II, mas seus papéis nas respostas imunes não são estabelecidos. No timo, as células epiteliais expressam as moléculas do MHC classe II e desempenham um papel no amadurecimento e seleção das células T. Todas as células nucleadas podem apresentar os peptídeos associados ao MHC classe I a células T CD8⁺. IFN- γ , interferon- γ ; IL-4, interleucina-4; TLR, receptor tipo Toll.

Agora que sabemos como os antígenos proteicos são capturados, transportados para os órgãos linfoides periféricos e aí concentrados, a próxima questão é: como os antígenos são apresentados aos linfócitos T? Para responder a essa pergunta, primeiro é preciso entender o que são as moléculas do MHC e como é o seu funcionamento nas respostas imunológicas.

Estrutura e função das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade

As moléculas do MHC são proteínas presentes na membrana das APC que apresentam antígenos peptídicos para reconhecimento pelos linfócitos T. O MHC foi descoberto como o *locus* genético que é o principal determinante da aceitação ou rejeição dos enxertos do tecido trocados entre os indivíduos (tecido, ou *histo*, compatibilidade). Em outras palavras, os indivíduos que são idênticos em seus *loci* no MHC (animais endogâmicos e gêmeos idênticos) aceitarão os enxertos uns dos outros, e os indivíduos que diferem em seus *loci* no MHC rejeitarão esses enxertos. Como a rejeição do enxerto não é um fenômeno biológico natural, os genes do MHC e as moléculas que eles codificam devem ser desenvolvidos para realizar outras funções. Atualmente sabemos que a função fisiológica das moléculas do MHC é a apresentação dos peptídeos derivados de antígenos proteicos aos linfócitos T específicos para antígenos como uma primeira etapa

nas respostas imunes mediadas pela célula T aos microrganismos. Essa função das moléculas do MHC é a explicação para o fenômeno da restrição pelo MHC das células T, como mencionado anteriormente.

O *locus* do MHC é uma coleção de genes encontrada em todos os mamíferos (Fig. 3-7) e inclui os genes que codificam o MHC e outras proteínas. As proteínas do MHC humanas são chamadas de **antígenos leucocitários humanos** (HLA, do inglês, *human leukocyte antigens*), pois elas foram descobertas como antígenos dos leucócitos que podiam ser identificados com anticorpos específicos. Em todas as espécies, o *locus* do MHC contém dois conjuntos de genes altamente polimórficos, chamados de genes do MHC classe I e classe II. Esses genes codificam as moléculas do MHC classes I e II que apresentam os peptídeos às células T. Além dos genes polimórficos, o *locus* do MHC contém muitos genes não polimórficos, alguns dos quais codifica para as proteínas envolvidas na apresentação de antígenos.

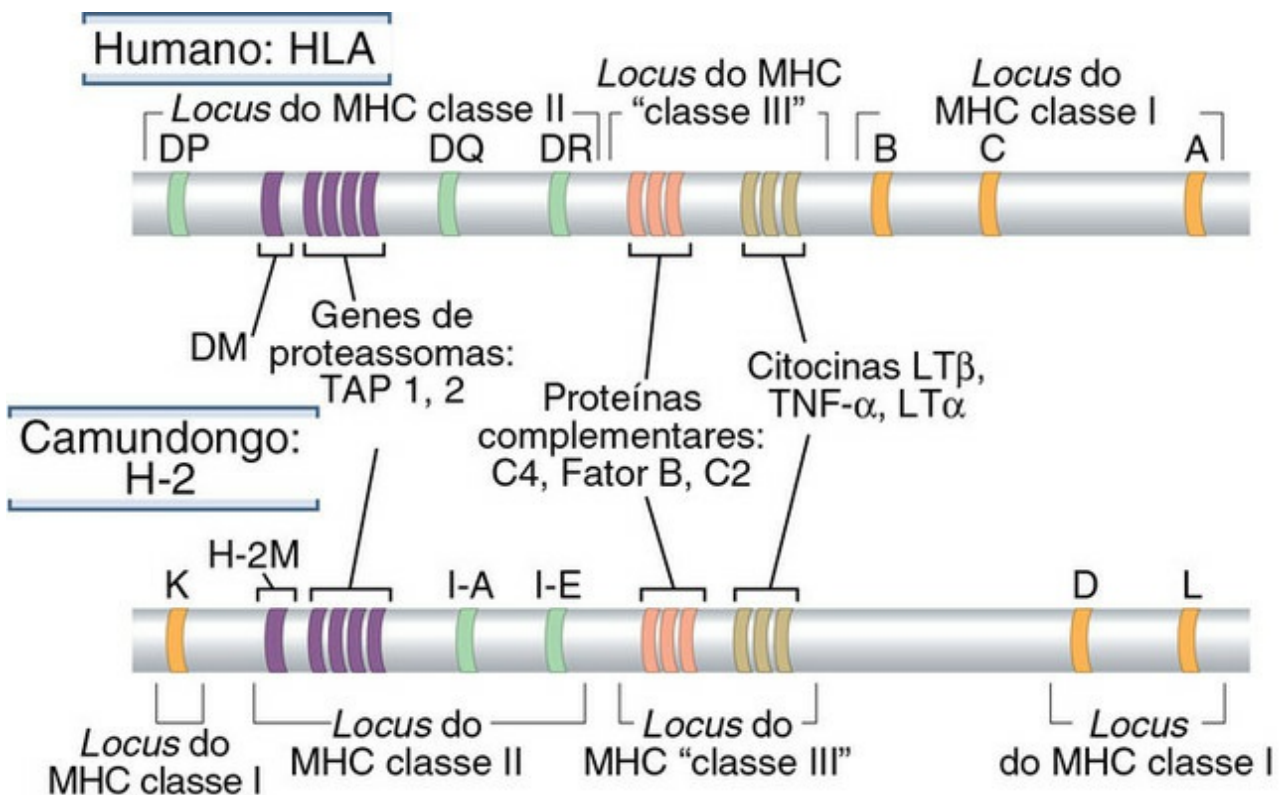


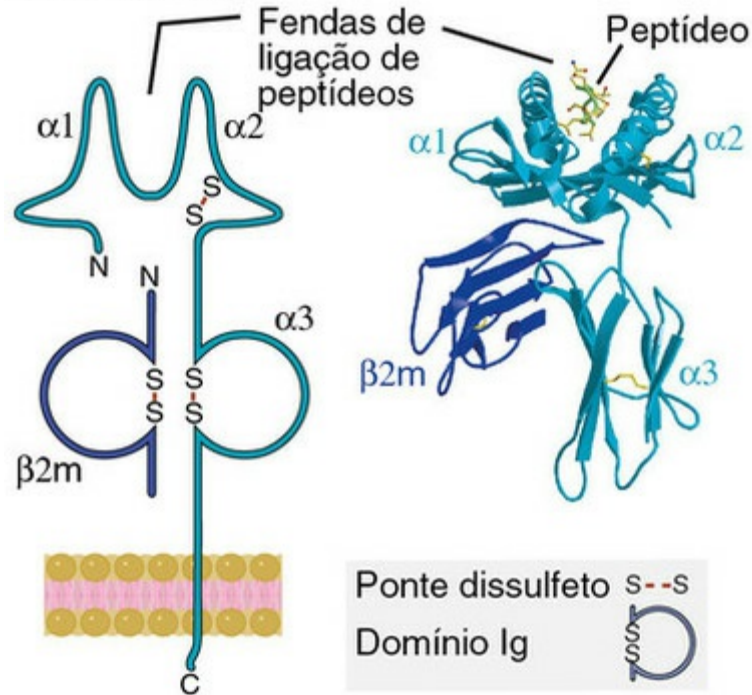
FIGURA 3-7 Os genes do locus do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

São apresentados os mapas esquemáticos do MHC humano (HLA) e o MHC do camundongo, chamado de complexo H-2, ilustrando os principais genes que codificam as moléculas envolvidas nas respostas imunológicas. O tamanho dos genes e os segmentos de DNA entre eles não obedecem a uma escala. Os *loci* de classe II são mostrados como blocos simples, mas cada um consiste em pelo menos dois genes. Os produtos de alguns dos genes (DM, componentes do proteassoma, TAP) estão envolvidos no processamento antigênico. O *locus* de MHC "classe III" refere-se a genes que codificam outras moléculas além de moléculas que expõem peptídeos; este termo não é usado comumente. Há também múltiplos genes tipo classe I e pseudogene (não mostrados). LT, linfotóxica; TAP, transportador associado ao processamento de antígeno; TNF, fator de necrose tumoral.

Estrutura das Moléculas do MHC

As moléculas do MHC classes I e II são proteínas da membrana que contêm, na sua porção aminoterminal, uma fenda que liga peptídeos. Apesar de a composição da subunidade das moléculas classes I e II ser diferente, sua estrutura geral é muito semelhante (Fig. 3-8).

MHC classe I



MHC classe II

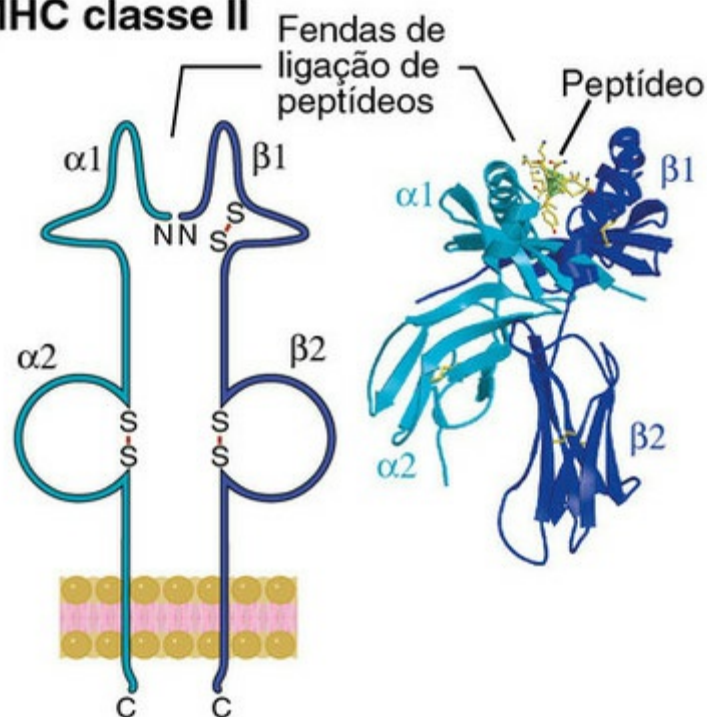


FIGURA 3-8 Estrutura das moléculas do MHC classes I e II.

Os diagramas esquemáticos (à esquerda) e modelos (à direita) da estrutura cristalina das moléculas do MHC classe I e do MHC classe II mostram os domínios das moléculas e as semelhanças fundamentais entre elas. Os dois tipos de molécula do MHC contêm fendas de ligação de peptídeos e regiões constantes que se ligam ao CD8 (o domínio $\alpha 3$ da molécula classe I) ou ao CD4 (o domínio $\beta 2$ da molécula classe II). $\beta 2m$, β_2 -microglobulina; Ig, imunoglobulina. (As estruturas cristalinas são uma cortesia do Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California.)

Cada **molécula do MHC classe I** consiste em uma cadeia α ligada de maneira não covalente a uma proteína chamada β_2 -microglobulina, codificada por um gene localizado fora do MHC. Os domínios aminoterminais $\alpha 1$ e $\alpha 2$ da molécula do MHC classe I formam uma fenda de ligação de peptídeos grande o suficiente

para acomodar peptídeos de 8 a 11 aminoácidos. O assoalho da fenda é a região que liga o peptídeo para apresentá-lo aos linfócitos T, enquanto as laterais e a porção superior da fenda entram em contato com o receptor da célula T (que também entra em contato com parte do peptídeo; [Fig. 3-1](#)). Os resíduos polimórficos das moléculas classe I, isto é, os aminoácidos que diferem entre as moléculas do MHC dos diferentes indivíduos, estão localizados nos domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$ da cadeia α . Alguns desses resíduos polimórficos contribuem para as variações no chão da fenda de ligação peptídica e, dessa forma, na capacidade das moléculas diferentes do MHC para ligar os peptídeos. Outros resíduos polimórficos contribuem para variações na porção superior das fendas, influenciando no reconhecimento pelas células T. O domínio $\alpha 3$ é constante e contém o local de ligação para o correceptor CD8, mas não CD4, da célula T. Como discutido no [Capítulo 5](#), a ativação da célula T requer o reconhecimento do peptídeo antigênico associado ao MHC pelo receptor da célula T e o reconhecimento simultâneo da molécula MHC pelo correceptor. Assim, as células T CD8⁺ só podem responder aos peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC classe I, as moléculas do MHC às quais o correceptor CD8 se liga.

Cada **molécula do MHC classe II** consiste em duas cadeias, chamadas de α e β . As regiões aminoterminais das duas cadeias, chamadas de domínios $\alpha 1$ e $\beta 1$, contêm resíduos polimórficos e formam uma fenda maior, que acomoda peptídeos contendo de 10 a 30 resíduos. O domínio $\beta 2$ não polimórfico contém o local de ligação para o correceptor CD4 da célula T. Como o CD4 se liga às moléculas do MHC classe II, mãos não ao da classe I, as células T CD4⁺ só podem responder aos peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC classe II.

Propriedades dos Genes e Proteínas do MHC

Diversas características dos genes e moléculas do MHC são importantes para o funcionamento normal dessas moléculas ([Fig. 3-9](#)).

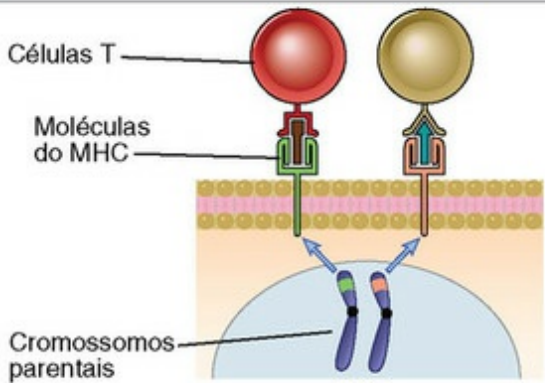
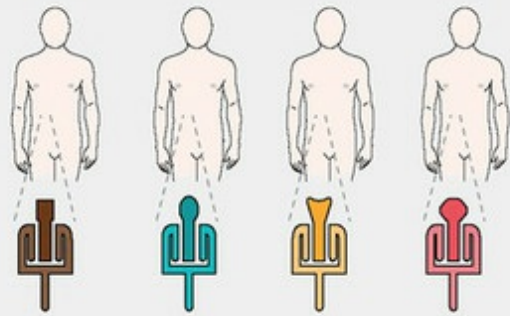
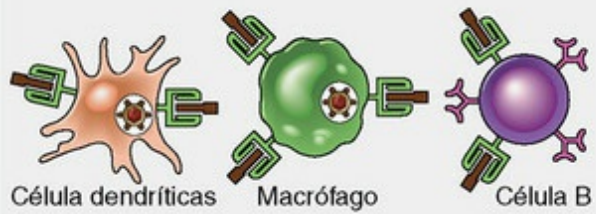
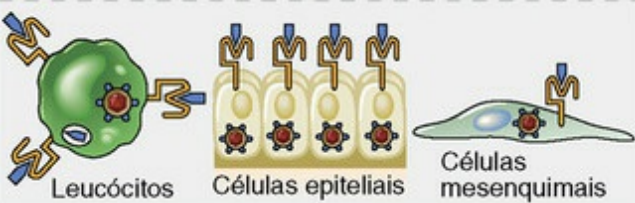
Característica	Significância	
Expressão codominante: Os dois alelos parentais de cada gene do MHC estão expressos	Aumenta o número de moléculas do MHC diferentes que podem apresentar peptídeos para células T	
Genes polimórficos: Muitos alelos diferentes estão presentes na população	Garante que indivíduos diferentes sejam capazes de apresentar e responder a diferentes peptídeos microbianos	
Tipos de células que expressam MHC: Classe II: Células dendríticas, macrófagos, células B	Linfócitos T auxiliares CD4 ⁺ interagem com células dendríticas, macrófagos, linfócitos B	
Classe I: Todas as células nucleadas	CTL CD8 ⁺ podem matar qualquer célula infectada com vírus	

FIGURA 3-9 Propriedades das moléculas e dos genes do MHC.

Essa tabela lista algumas das principais características de moléculas e genes do MHC, assim como sua importância para as respostas imunológicas. CTL, Linfócitos T citotóxicos.

Os genes do MHC se expressam de maneira codominante, ou seja, os alelos herdados do pai e da mãe se expressam igualmente. Como existem três genes polimórficos classe I, chamados de HLA-A, HLA-B e HLA-C nos seres humanos, e cada pessoa herda um conjunto desses genes do pai e um da mãe, qualquer célula do corpo expressa seis moléculas diferentes da classe I. No *locus* de classe II cada indivíduo herda um par de genes HLA-DP (chamados de DPA1 e DPB1, codificando as cadeias α e β), um par de genes HLA-DQ (DQA1 e DQB1, codificando as cadeias α e β), um gene HLA-DR α de cada pai (DRA1) e um ou dois genes HLA-DR β de cada pai (DRB1 e DRB, 3, 4 ou 5). O polimorfismo reside nas cadeias β . Então, um indivíduo heterozigoto pode herdar seis ou oito alelos de MHC classe II, três ou quatro de cada pai (um conjunto cada de alelos DP e DQ, e um ou dois de DR, β). Por causa dos genes extras DR β , e porque muitas

moléculas DQ α codificadas em um cromossomo podem-se associar a moléculas DQ β codificadas em outro cromossomo, o número total de moléculas classe II expressas pode ser consideravelmente maior do que seis.

O conjunto de alelos de MHC presentes em cada cromossomo é chamado de **haplótipo de MHC**. Em humanos, para cada alelo HLA é dada uma designação numérica. Por exemplo, um haplótipo HLA para um indivíduo pode ser HLA-A2, HLA-B5, HLA-DR3, e assim por diante. Todos os indivíduos heterozigotos têm dois haplótipos HLA, um de cada cromossomo.

Os **genes do MHC são altamente polimórficos**, ou seja, existem muitos alelos diferentes entre os diversos indivíduos da população. O número total de alelos HLA na população é estimado em mais de 5.000, com cerca de 2.500 para o *locus* HLA-B sozinho, tornando os genes do MHC os mais polimórficos de todos os genes nos mamíferos. O polimorfismo dos genes do MHC é tão grande que qualquer um dos dois indivíduos na população em geral é extremamente improvável de ter o mesmo conjunto de genes e moléculas do MHC. Essas variantes polimórficas diferentes são herdadas e não são geradas *de novo* em indivíduos por recombinação genética somática (Cap. 4). Como os aminoácidos polimórficos determinam quais peptídeos são apresentados por determinada molécula do MHC, a existência de múltiplos alelos garante que sempre haverá alguns membros da população que poderão apresentar qualquer antígeno proteico microbiano. O polimorfismo do MHC pode ter evoluído, porque garante que a população será capaz de lidar com a grande diversidade de microrganismos e pelo menos alguns indivíduos serão capazes de apresentar uma resposta imunológica eficaz aos peptídeos antigênicos desses microrganismos. Assim, nenhum sucumbirá ao microrganismo recém-encontrado ou mutado.

As moléculas classe I se expressam em todas as células nucleadas, mas as moléculas classe II se expressam principalmente nas células dendríticas, nos macrófagos e linfócitos B. O significado fisiológico dessa expressão extremamente diferente é descrito mais adiante. As moléculas classe II também são expressas nas células epiteliais tímicas e nas células endoteliais, e podem ser induzidas em outros tipos celulares pela citocina interferon- γ .

Ligação de Peptídeos às Moléculas do MHC

As fendas de ligação de peptídeos das moléculas do MHC ligam peptídeos derivados de antígenos proteicos, apresentando-os para reconhecimento pelas células T (Fig. 3-10). Existem bolsas no assoalho das fendas da maioria das moléculas do MHC. Alguns dos aminoácidos nos antígenos peptídicos ajustam-se a essas bolsas do MHC e ancoram os peptídeos na fenda da molécula do MHC; essas cadeias de aminoácidos são chamadas de resíduos-âncora. Outros resíduos da ligação peptídica projetam-se para cima e são reconhecidos pelos receptores de antígenos das células T. Diversas características da interação dos peptídeos antigênicos com as moléculas do MHC são importantes para que se entenda a função de apresentação de antígenos das moléculas do MHC (Fig. 3-11).

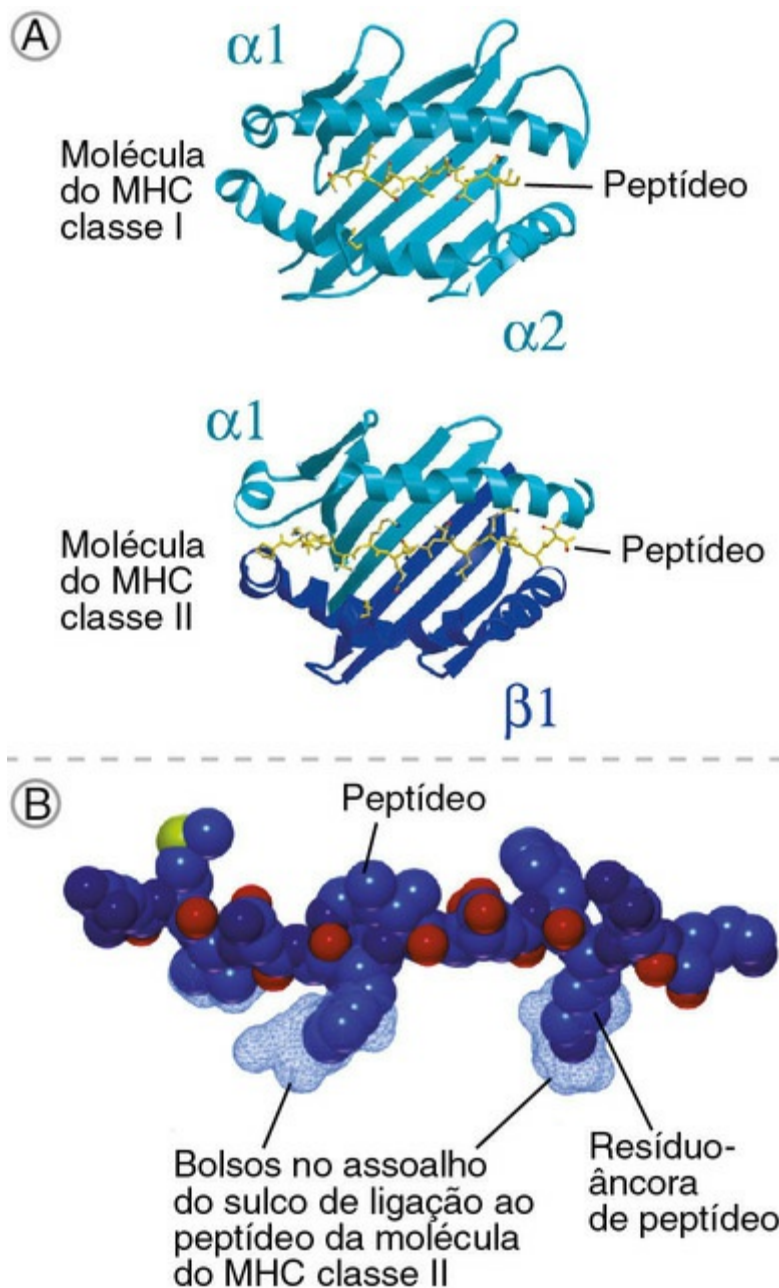


FIGURA 3-10 Ligação de peptídeos às moléculas do MHC.

A, Estrutura cristalina das moléculas do MHC mostrando como os peptídeos (em amarelo) se posicionam no assoalho da fenda de ligação de peptídeos, ficando disponíveis para serem reconhecidos pelas células T. **B**, A visualização lateral de um corte de uma ligação peptídica para uma molécula do MHC classe II mostra como os resíduos-âncora do peptídeo presos nos bolsos na fenda da molécula do MHC. (A, cortesia do Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California; B de Scott CA, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA: Crystal structures of two I-Ad-peptide complexes reveal that high affinity can be achieved without large anchor residues. *Immunity* 8:319-329, 1998. © Cell Press; com permissão.)

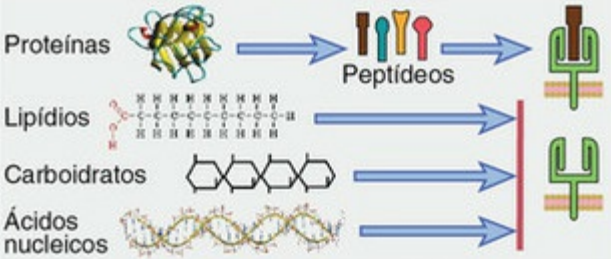
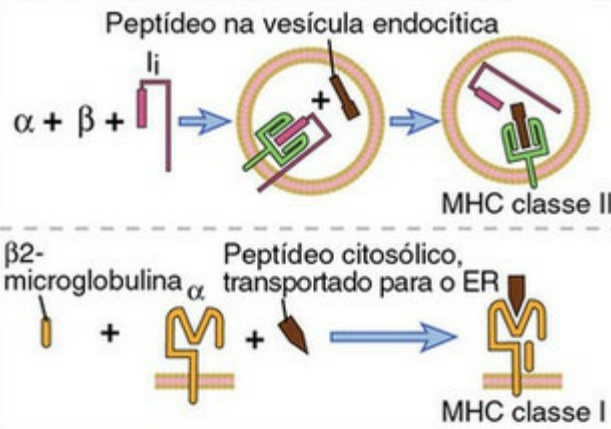
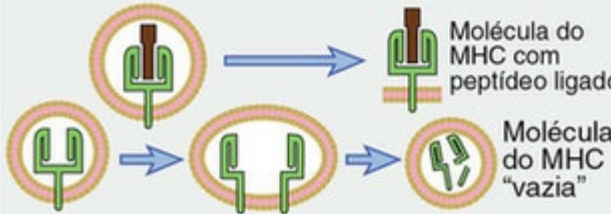
Característica	Significância	
Ampla especificidade	Muitos peptídeos diferentes podem ligar-se à mesma molécula do MHC	
Cada molécula do MHC exibe somente um peptídeo por vez	Cada célula T responde a um único peptídeo ligado a uma molécula do MHC	
Moléculas do MHC ligam somente peptídeos	Células restritas ao MHC respondem somente a antígenos proteicos, e não a outros químicos	Proteínas Lipídios Carboidratos Ácidos nucleicos 
Peptídeos são adquiridos durante a montagem intracelular	Moléculas do MHC classe I e classe II exibem peptídeos de compartimentos celulares diferentes	Peptídeo na vesícula endocítica $\alpha + \beta + I_i$ MHC classe II $\beta 2$-microglobulina α Peptídeo citosólico, transportado para o ER MHC classe I 
Expressão de superfície estável da molécula do MHC requer peptídeo ligado	Somente moléculas do MHC carregadas com peptídeos são expressas na superfície para reconhecimento por células T	 Molécula do MHC com peptídeo ligado Molécula do MHC "vazia"
Dissociação muito baixa	A molécula do MHC exibe peptídeo ligado por tempo suficiente para ser localizada por célula T	$\beta 2$-microglobulina α Peptídeo Dias 

FIGURA 3-11 Características da ligação de peptídeos às moléculas do MHC. Esta tabela lista algumas características importantes da ligação dos peptídeos às moléculas do MHC, juntamente com sua importância para as respostas imunológicas. ER, Retículo endoplasmático; I_i , cadeia constante.

Cada molécula do MHC pode apresentar apenas um peptídeo de cada vez, porque possui apenas uma fenda de ligação, mas cada molécula do MHC é capaz de apresentar diversos tipos de antígenos. Um determinado peptídeo pode ser apresentado pela molécula do MHC desde que as bolsas nas moléculas do MHC possam acomodar os resíduos de ancoragem. Portanto, somente um ou dois resíduos em um peptídeo determina se aquele peptídeo ligar-se-á à fenda de uma determinada molécula do MHC. Assim, considera-se que as moléculas do MHC possuam uma especificidade “ampla” para a ligação de peptídeos; cada molécula

do MHC pode ligar muitos peptídeos, mas não todos. Essa é uma característica essencial, já que cada indivíduo possui apenas algumas moléculas do MHC diferentes que devem ser capazes de apresentar grandes quantidades e variedades de antígenos.

As moléculas do MHC ligam apenas peptídeos, e não outros tipos de antígenos. Dentre diversas classes de moléculas, somente os peptídeos têm as características estruturais e de carga que permitem a ligação às fendas das moléculas do MHC. É por isso que as células T CD4⁺ e células T CD8⁺ restritas pelo MHC só podem reconhecer e responder a antígenos proteicos, a fonte natural de peptídeos.

As moléculas do MHC adquirem sua carga peptídica durante sua biossíntese, montagem e transporte dentro das células. Portanto, as moléculas do MHC exibem os peptídeos derivados dos antígenos proteicos que estão dentro das células do hospedeiro (produzidos dentro das células ou ingeridos do ambiente extracelular). Isso explica o porquê de as células T restritas pelo MHC reconhecerem os microrganismos associados à célula. É importante saber que as moléculas do MHC classe I adquirem peptídeos provenientes de proteínas citosólicas, e as moléculas do MHC classe II, das proteínas que são absorvidas nas vesículas intracelulares. Os mecanismos e a significância desses processos são discutidos a seguir.

Apenas moléculas do MHC carregando peptídeos são expressas de forma estável na superfície das células. Isso acontece porque as moléculas do MHC precisam unir suas duas cadeias e ligar peptídeos para atingir uma estrutura estável, e as moléculas “vazias” são degradadas dentro das células. Essa exigência de ligação com peptídeos garante que apenas moléculas do MHC “úteis”, ou seja, que estejam portando peptídeos, sejam expressas na superfície das células para serem reconhecidas pelas células T. Depois que os peptídeos se ligam às moléculas do MHC, eles permanecem ligados por muito tempo, até mesmo por dias. A baixa taxa de desligamento garante que depois que uma molécula do MHC tenha se ligado a um peptídeo, ela o apresentará por um tempo suficiente para maximizar a chance de que uma célula T específica encontre o peptídeo que pode reconhecer e iniciar uma resposta.

Em cada indivíduo, as moléculas do MHC podem apresentar peptídeos derivados de proteínas estranhas (i.e., microbianas). Essa incapacidade das moléculas do MHC de discriminar entre antígenos estranhos e próprios leva a duas perguntas. Em primeiro lugar, a qualquer momento a quantidade de proteínas próprias é muito maior do que a de antígenos microbianos. Por que, então, as moléculas do MHC disponíveis não estão constantemente ocupadas por peptídeos próprios, sendo, assim, incapazes de apresentar antígenos estranhos? A resposta mais provável é que novas moléculas do MHC são sintetizadas constantemente, prontas para aceitar novos peptídeos, sendo inclinadas a capturar qualquer peptídeo presente na célula. Além disso, para reconhecer um peptídeo, uma célula T só precisa ter contato com 0,1% a 1% das cerca de 10⁵ moléculas do MHC na APC. Assim, até mesmo pouquíssimas moléculas do MHC

ligadas a um peptídeo são suficientes para iniciar uma resposta imunológica. Em segundo lugar, se moléculas do MHC ligam constantemente peptídeos próprios, por que não desenvolvemos respostas imunológicas a autoantígenos, a chamada resposta imunológica autoimune? A resposta a essa pergunta é que as células T específicas para autoantígenos são destruídas ou desativadas ([Cap. 9](#)). Assim, as células T estão constantemente patrulhando o corpo em busca de peptídeos associados ao MHC, e se houver uma infecção, somente estas células T que reconhecem os peptídeos microbianos responderão, enquanto as células T específicas dos autopeptídeos estão ausentes ou terão sido anteriormente inativadas.

As moléculas do MHC são capazes de apresentar peptídeos, mas não antígenos proteicos bacterianos. Portanto, devem existir mecanismos que convertam as proteínas que ocorrem naturalmente em peptídeos capazes de se ligar às moléculas do MHC. Essa conversão é chamada de **processamento antigênico**, e será descrita na próxima seção.

Processamento e apresentação dos antígenos proteicos

As proteínas extracelulares que são internalizadas das pelas APC profissionais (células dendríticas, macrófagos e células B) são processadas em vesículas endocíticas e apresentadas por moléculas do MHC classe II, enquanto as proteínas no citosol de células nucleadas são processadas por organelas citoplasmáticas e apresentadas por moléculas do MHC classe I ([Fig. 3-12](#)). Essas duas vias de processamento antigênico envolvem organelas e proteínas celulares diferentes ([Fig. 3-13](#)). Elas são projetadas para pegar amostras de todas as proteínas presentes nos ambientes extra e intracelulares. A segregação das vias de processamento antigênico também garante que diferentes classes de linfócitos T reconheçam antígenos de compartimentos diferentes (ver adiante).

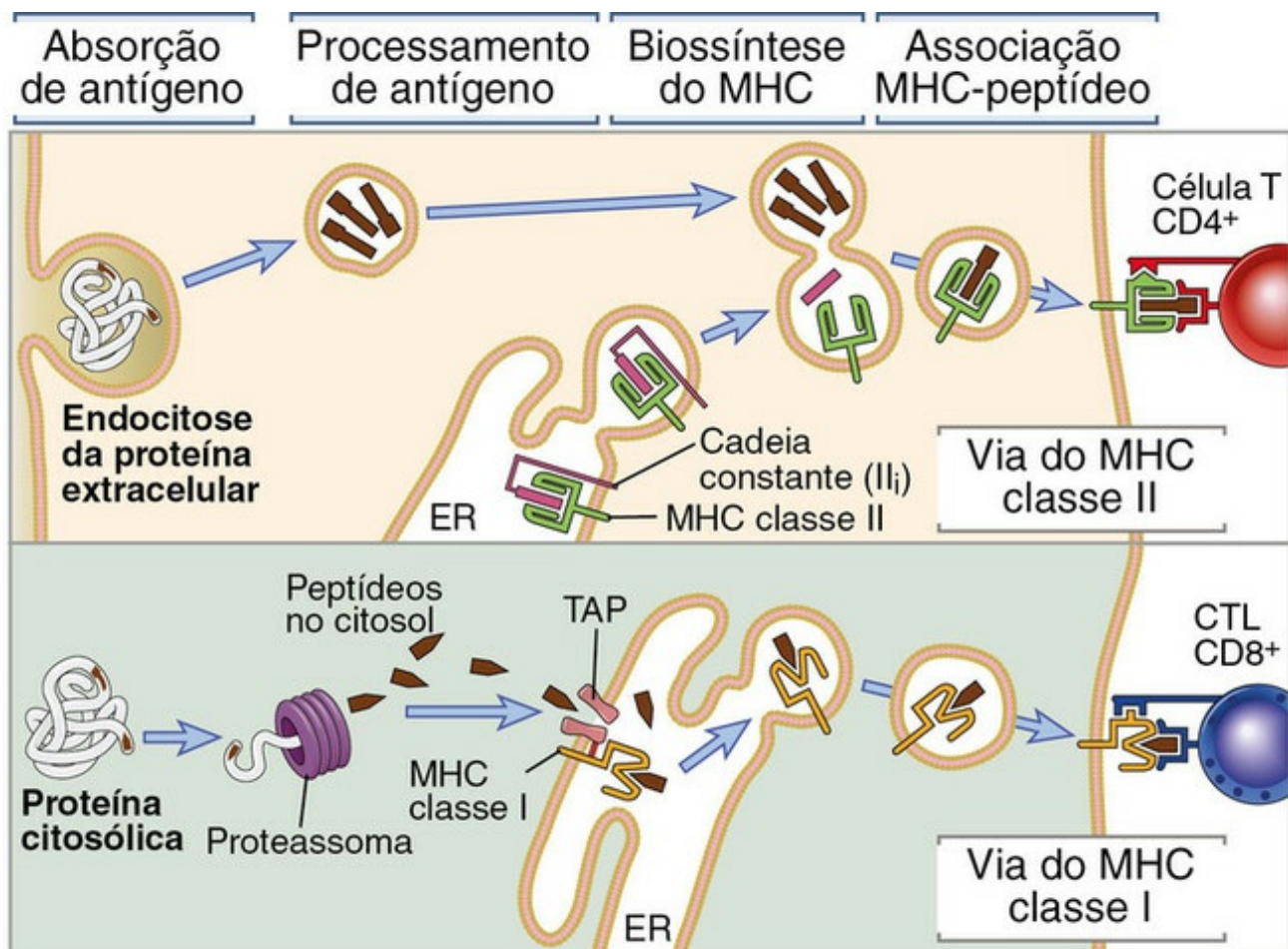


FIGURA 3-12 Vias do processamento intracelular dos antígenos proteicos. A via do MHC classe II converte antígenos proteicos, que se encontram em vesículas após a endocitose pelas células apresentadoras de antígenos, em peptídeos que se ligam a moléculas do MHC classe II para reconhecimento pelas células T CD4⁺. A via do MHC classe I converte as proteínas presentes no citoplasma em peptídeos que se ligam a moléculas do MHC classe I para serem reconhecidas pelas células T CD8⁺. ER, retículo endoplasmático; IFN, interferon; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; TAP, transportador associado ao processamento de antígenos.

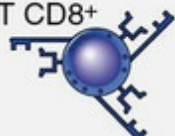
Característica	Via do MHC classe II	Via do MHC classe I
Composição de complexo peptídeo-MHC estável	Cadeias α e β polimórficas do MHC, peptídeo 	Cadeia α polimórfica do MHC, β 2-microglobulina, peptídeo 
Células que expressam MHC	Células dendríticas, fagócitos mononucleares, linfócitos B; células endoteliais, epitélio tímico	Todas as células nucleadas
Células T receptivas	Células T CD4+ 	Células T CD8+ 
Fonte de antígenos proteicos	Proteínas endossomais/ lisossomais (maioria internalizada do ambiente extracelular)	Proteínas citosólicas (a maioria sintetizada na célula; pode entrar no citosol a partir dos fagossomas)
Enzimas responsáveis pela geração de peptídeos	Proteases endossomais e lisossomais (p. ex., catepsinas)	Proteassoma citoplasmático
Local da carga de peptídeos do MHC	Vesículas especializadas	Retículo endoplasmático
Moléculas envolvidas no transporte de peptídeos e carga de moléculas do MHC	Cadeia constante, DM	TAP

FIGURA 3-13 Características das vias de processamento antigênico. MHC, Complexo principal de histocompatibilidade. TAP, Transportador associado ao processamento antigênico.

Processamento dos Antígenos Internalizados para Apresentação pelas Moléculas do MHC Classe II

As principais etapas na apresentação dos peptídeos pelas moléculas do MHC classe II incluem ingestão de antígeno, proteólise nas vesículas endocíticas e associação dos peptídeos com as moléculas classe II (Fig. 3-14).

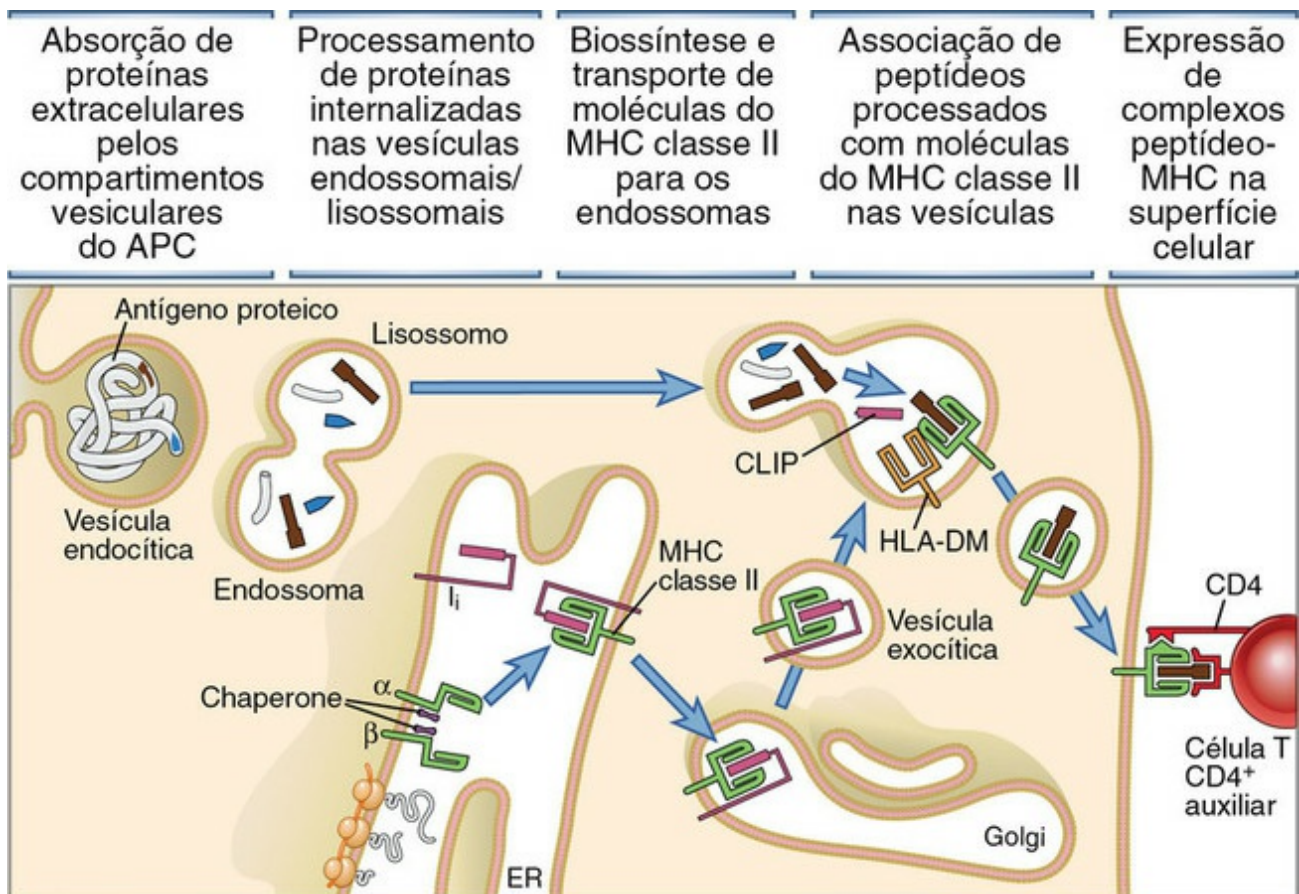


FIGURA 3-14 A via do complexo principal de histocompatibilidade classe II de processamento de antígenos vesiculares internalizados.

Os antígenos proteicos são ingeridos pelas células apresentadoras de antígenos (APC) no interior de vesículas, onde são degradados em peptídeos. As moléculas do MHC classe II entram nessas vesículas, onde o peptídeo da cadeia invariante classe II (CLIP) que ocupa a fenda da molécula recém-formada é removido. Essas moléculas classe II então são aptas a ligar-se aos peptídeos derivados da proteína endocitada. A molécula DM facilita a remoção do CLIP e a ligação subsequente do peptídeo antigênico. Os complexos peptídeo-MHC classe I são transportados para a superfície celular, sendo reconhecidos pelas células T CD4⁺. ER, Retículo endoplasmático; I_i, cadeia constante.

As células dendríticas e os macrófagos podem internalizar os microrganismos extracelulares ou as proteínas microbianas por diversos mecanismos, incluindo fagocitose, endocitose mediada pelo receptor e pinocitose. Os microrganismos podem ligar-se a receptores de superfície específicos para determinados produtos microbianos ou a receptores que reconhecem anticorpos ou produtos da ativação do complemento (opsoninas) que estão ligados aos microrganismos. Os linfócitos B internalizam proteínas que se ligam especificamente aos receptores antigênicos das células (Cap. 7). Estas APC podem pinocitar as proteínas sem nenhum evento específico de reconhecimento. Após a internalização pelas APC por qualquer uma dessas vias, as proteínas microbianas entram nas vesículas intracelulares, chamadas de endossomas ou fagossomas, que podem fundir-se com os lisossomas. Nessas vesículas, as proteínas são degradadas por enzimas proteolíticas, gerando diversos peptídeos de comprimentos e sequências variáveis.

As APC que expressam o MHC classe II sintetizam constantemente essas moléculas do MHC classe II no retículo endoplasmático (ER). Cada nova molécula classe II transporta com ela uma proteína chamada de **cadeia constante** (I_i), que contém uma sequência (chamada de peptídeo de cadeia constante classe II (CLIP, do inglês, *class II invariant chain peptide*) que se liga fortemente à sua fenda. Dessa forma, a fenda da molécula classe II recém-sintetizada é ocupada e livre de aceitar peptídeos no ER que são destinados a se ligar às moléculas do MHC classe I (ver adiante). Essa molécula classe II com sua I_i associada é direcionada para as últimas vesículas endossomais/lisossomais que contêm peptídeos derivados das proteínas extracelulares ingeridas. Os endossomas/lisossomas também contêm uma proteína como o MHC classe II chamada DM, cuja função é trocar o CLIP na molécula do MHC classe II com peptídeos de afinidade mais alta que podem estar disponíveis neste compartimento. Uma vez que a molécula do MHC classe II é capaz de se ligar firmemente a um dos peptídeos gerados das proteínas ingeridas, esse complexo do MHC peptídico se torna estável, sendo encaminhado para a superfície celular. Se a molécula do MHC não encontrar um peptídeo com o qual possa ligar-se, a molécula vazia é instável e é degradada por proteases presentes nas vesículas. Um antígeno proteico pode originar muitos peptídeos, mas apenas alguns deles (talvez apenas um ou dois) podem ligar-se às moléculas do MHC presentes nas respostas imunes individuais e estimuladas naquele indivíduo.

Processamento dos Antígenos Citosólicos para Apresentação pelas Moléculas do MHC Classe I

As principais etapas na apresentação de antígenos pelas moléculas do MHC classe I incluem a geração dos antígenos no citoplasma ou núcleo, proteólise por uma organela especializada e transporte no ER, e a ligação dos peptídeos às moléculas classe I sintetizadas ([Fig. 3-15](#)).

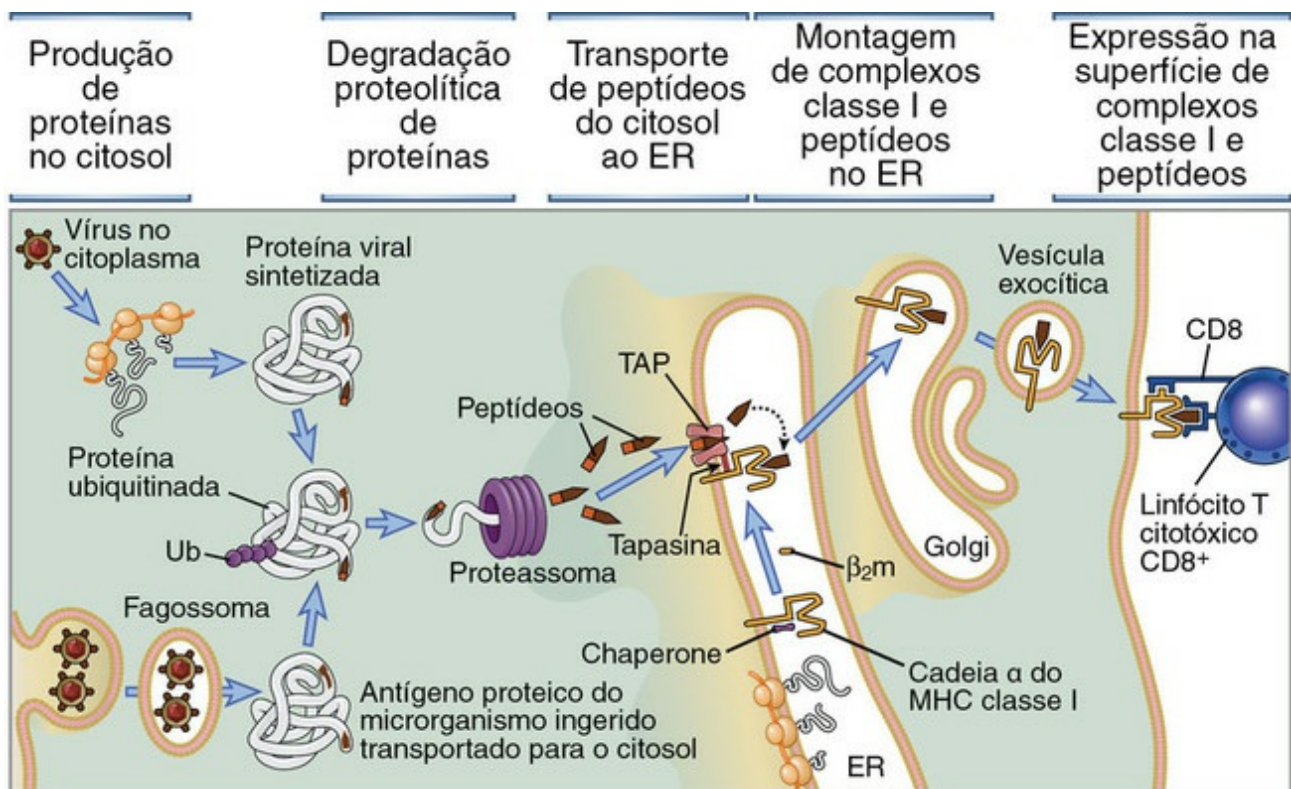


FIGURA 3-15 A via do complexo principal de histocompatibilidade classe I de processamento dos antígenos citosólicos.

As proteínas que entram no citoplasma das células são provenientes de microrganismos fagocitados ou produzidas de síntese endógena por microrganismos, como os vírus, que residem no citoplasma de células infectadas. As proteínas citoplasmáticas são desdobradas, ubiquitinadas e degradadas nos proteassomas (Ub, ubiquitina). Os peptídeos produzidos são conduzidos pelo transportador associado ao processamento antigênico (TAP) para o retículo endoplasmático (ER), onde os peptídeos podem ser aparados posteriormente. As moléculas do MHC classe I recém-sintetizadas estão ligadas ao TAP por uma proteína ligadora chamada tapasina, logo as moléculas do MHC são estrategicamente localizadas para receber os peptídeos que são transportados para o ER pelo TAP. Os complexos peptídeo-MHC classe I são transportados para a superfície celular, sendo reconhecidos pelas células T CD8⁺. β_2m , β_2 -microglobulina.

As proteínas antigênicas podem ser produzidas no citoplasma de vírus que vivem em células infectadas, de alguns microrganismos fagocitados que podem sair dos fagossomas, ou ser transportadas para eles, e entrar no citoplasma, e de genes do hospedeiro que sofreram mutação ou foram alterados que codificam as proteínas citosólicas ou nucleares, como nos tumores. Todas essas proteínas, assim como as próprias proteínas citoplasmáticas e nucleares deformadas da célula, são alvo da destruição pela proteólise pela via ubiquitina-proteassoma. Essas proteínas são desdobradas, marcadas de maneira covalente com um pequeno peptídeo chamado de ubiquitina, e passam “enfileiradas” por uma organela proteolítica chamada de **proteassoma**, onde as proteínas desdobradas são degradadas pelas enzimas. Nas células que foram expostas às citocinas inflamatórias (como em uma infecção), os proteassomas tornam-se muito eficientes em clivar as proteínas nucleares em peptídeos com propriedades de tamanho e sequência que permitem que os peptídeos se liguem bem às moléculas

do MHC classe I.

Entretanto, a célula enfrenta outro desafio: os peptídeos estão no citosol, enquanto as moléculas do MHC estão sintetizadas no ER, e as necessidades vêm juntas. Esse problema é superado por uma molécula transportadora especializada, chamada de **transportador associado ao processamento antigênico** (TAP, do inglês, *transporter associated with antigen processing*), localizada na membrana do RE. O TAP liga-se aos peptídeos gerados pelo proteassoma no lado citosólico da membrana do ER, então os bombeia ativamente no interior do ER. As moléculas do MHC classe I recém-sintetizadas, que não contêm peptídeos de ligação, associam-se com uma proteína de transposição chamada tapasina, que as liga às moléculas TAP na membrana do ER. Assim, conforme os peptídeos entram no ER, eles podem ser capturados pelas moléculas classe I. (Lembre-se que, no ER, as moléculas do MHC classe II não podem ligar os peptídeos por causa da cadeia constante.) Se uma molécula classe I encontra um peptídeo com o ajuste direito, o complexo é estabilizado, liberado da associação ao TAP, e transportado para a superfície celular.

A luta evolutiva entre os microrganismos e seus hospedeiros é bem ilustrada pelas numerosas estratégias que os vírus desenvolveram para bloquear a via do MHC classe I de apresentação antigênica. Essas estratégias incluem a remoção de moléculas do MHC recém-sintetizadas do RE, a inibição da transcrição dos genes do MHC, e o bloqueio do transporte de peptídeos pelo transportador TAP. Ao inibir a via do MHC classe I, os vírus diminuem a apresentação de seus antígenos às células T CD8⁺, podendo, assim, escapar do sistema imunológico adquirido. Essas estratégias de evasão viral são contrabalançadas, em parte, pela capacidade das células *natural killer* do sistema imunológico inato de reconhecer e destruir células infectadas por vírus que perderam a expressão do MHC classe I ([Cap. 2](#)). Os mecanismos da evasão imune pelos vírus são discutidos no [Capítulo 6](#).

Apresentação Cruzada dos Antígenos Internalizados às Células T CD8⁺

As células dendríticas são capazes de ingerir as células infectadas pelo vírus e exibir os antígenos virais ligados às moléculas do MHC classe I aos linfócitos T CD8⁺. Essa via da apresentação antigênica parece violar a regra de que as proteínas internalizadas são exibidas pelas moléculas do MHC classe II para as células T CD4⁺. Para responder, as células T CD8⁺, bem como as células CD4⁺, precisam reconhecer os antígenos apresentados pelas células dendríticas maduras. No entanto, alguns vírus podem contaminar somente determinados tipos de células e não as células dendríticas, e essas células infectadas podem não produzir todos os sinais necessários para iniciar a ativação da célula T. Como, então, os linfócitos T CD8⁺ virgens podem responder aos antígenos intracelulares das células infectadas?

Algumas células dendríticas têm a capacidade de ingerir as células infectadas, processar os antígenos destas células infectadas, transportar os antígenos para o

citosol, de onde elas entram no ER e ligam-se às moléculas classe I, e exibir os antígenos das células infectadas para reconhecimento pelos linfócitos T CD8⁺ T (Fig. 3-16). Esse processo é chamado de **apresentação cruzada**, indicando que um tipo celular, as células dendríticas, pode apresentar os antígenos de outras células, as células infectadas, e ativar os linfócitos T virgens específicos para aquele antígeno. As células dendríticas que ingerem células infectadas também podem apresentar os antígenos microbianos para os linfócitos T auxiliares CD4⁺. Assim, as duas classes de linfócitos T, as células CD4⁺ e CD8⁺, específicas para o mesmo microrganismo, podem ser ativadas próximo umas das outras. Como discutido no [Capítulo 6](#), esse processo pode ser importante na diferenciação estimulada por antígenos das células T CD8⁺ T virgens em CTL efetoras e células de memória, o que geralmente requer o auxílio das células CD4⁺. Depois que as células T CD8⁺ se diferenciam em CTL, elas destroem as células infectadas sem a necessidade das células dendríticas ou de outros sinais além do reconhecimento do antígeno (Cap. 6).

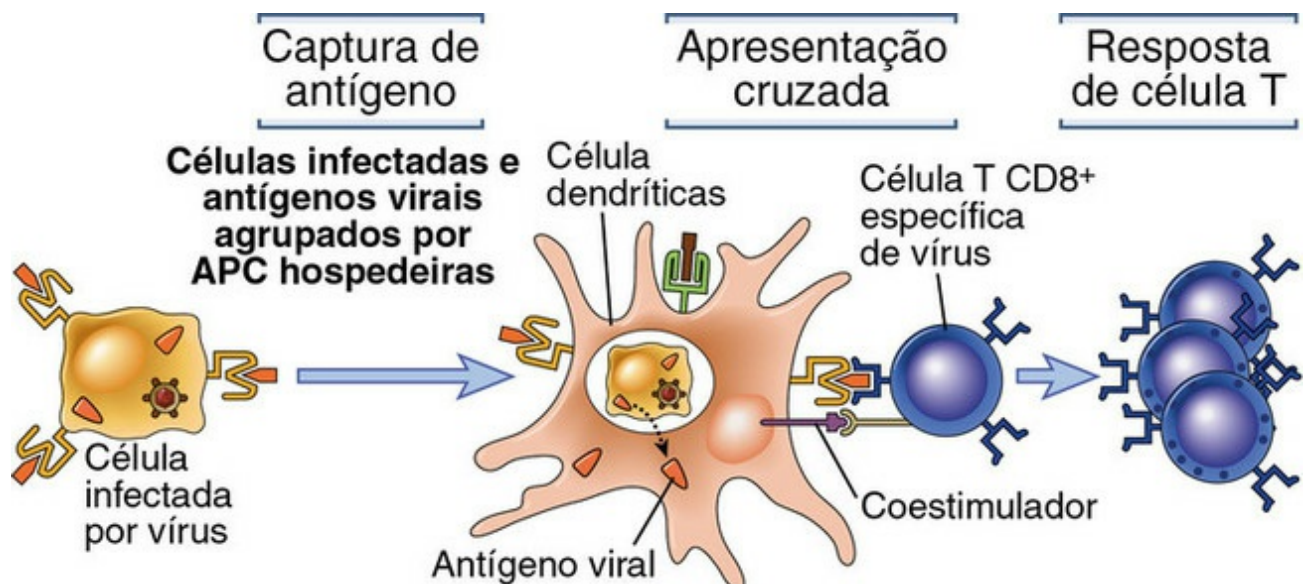


FIGURA 3-16 Apresentação cruzada dos antígenos microbianos das células infectadas pelas células dendríticas (APC).

As células infectadas com microrganismos intracelulares (p. ex., vírus) são ingeridas (capturadas) pelas APC profissionais, e os antígenos do microrganismo são metabolizados e apresentados em associação às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) das APC. As células T reconhecem os antígenos microbianos e os coestimuladores expressos nas APC, sendo ativadas. Na maioria dos casos, a apresentação cruzada é aplicada às células T CD8⁺ – linfócitos T citotóxicos (CTL) – reconhecendo antígenos associados a moléculas do MHC classe I (como mostrado); a mesma apresentação cruzada pode ser feita em associação às moléculas do MHC classe II para que os antígenos sejam reconhecidos pelas células T auxiliares CD4⁺.

Significância Fisiológica da Apresentação de Antígeno

Associado ao MHC

Muitas características fundamentais da imunidade mediada pela célula T estão intimamente relacionadas com a função de apresentação de peptídeos das moléculas do MHC.

A restrição do reconhecimento pelas células T a peptídeos associados ao MHC garante que elas só reconhecerão e responderão a antígenos associados a uma célula. Isso ocorre, em parte, porque as moléculas do MHC são proteínas da membrana celular, e, em parte, porque a ligação do peptídeo e a expressão subsequente das moléculas do MHC dependem das etapas de biossíntese e montagem intracelulares. Em outras palavras, as moléculas do MHC só podem ligar-se aos peptídeos dentro das células, onde os antígenos intracelulares e ingeridos estão presentes. Desse modo, os linfócitos T podem reconhecer os antígenos de microrganismos intracelulares, que exigem os mecanismos efetores mediados pela célula T, bem como os antígenos ingeridos do ambiente extracelular, como aqueles contra os quais as respostas do anticorpo são geradas.

Ao segregar as vias das classes I e II de processamento antigênico, o sistema imunológico é capaz de responder a microrganismos extracelulares e intracelulares da melhor forma para combatê-los (Fig. 3-17). Os microrganismos extracelulares são capturados e ingeridos pelas APC, incluindo os linfócitos B e macrófagos, sendo apresentados pelas moléculas classe II que se expressam principalmente nessas células (e nas células dendríticas). Devido à especificidade do CD4 para a classe II, os peptídeos associados à classe II são reconhecidos pelos linfócitos T CD4⁺, que funcionam como células auxiliares. Essas células T auxiliares ajudam os linfócitos B a produzir anticorpos, e ajudam os fagócitos a destruir os microrganismos ingeridos, ativando assim os dois mecanismos efetores mais aptos a eliminar os microrganismos que são internalizados do ambiente extracelular. Nenhum desses mecanismos é eficaz contra os vírus e outros microrganismos que sobrevivem e se replicam no citoplasma das células do hospedeiro. Antígenos citosólicos são processados e apresentados pelas moléculas do MHC classe I, que se expressam em todas as células nucleadas – como era de se esperar, porque todas as células nucleadas podem ser infectadas por alguns vírus. Os peptídeos associados às moléculas classe I são reconhecidos pelos linfócitos T CD8⁺, que se diferenciam em CTL. As CTL destroem as células infectadas e erradicam a infecção, sendo o mecanismo mais eficaz para eliminar microrganismos citoplasmáticos.

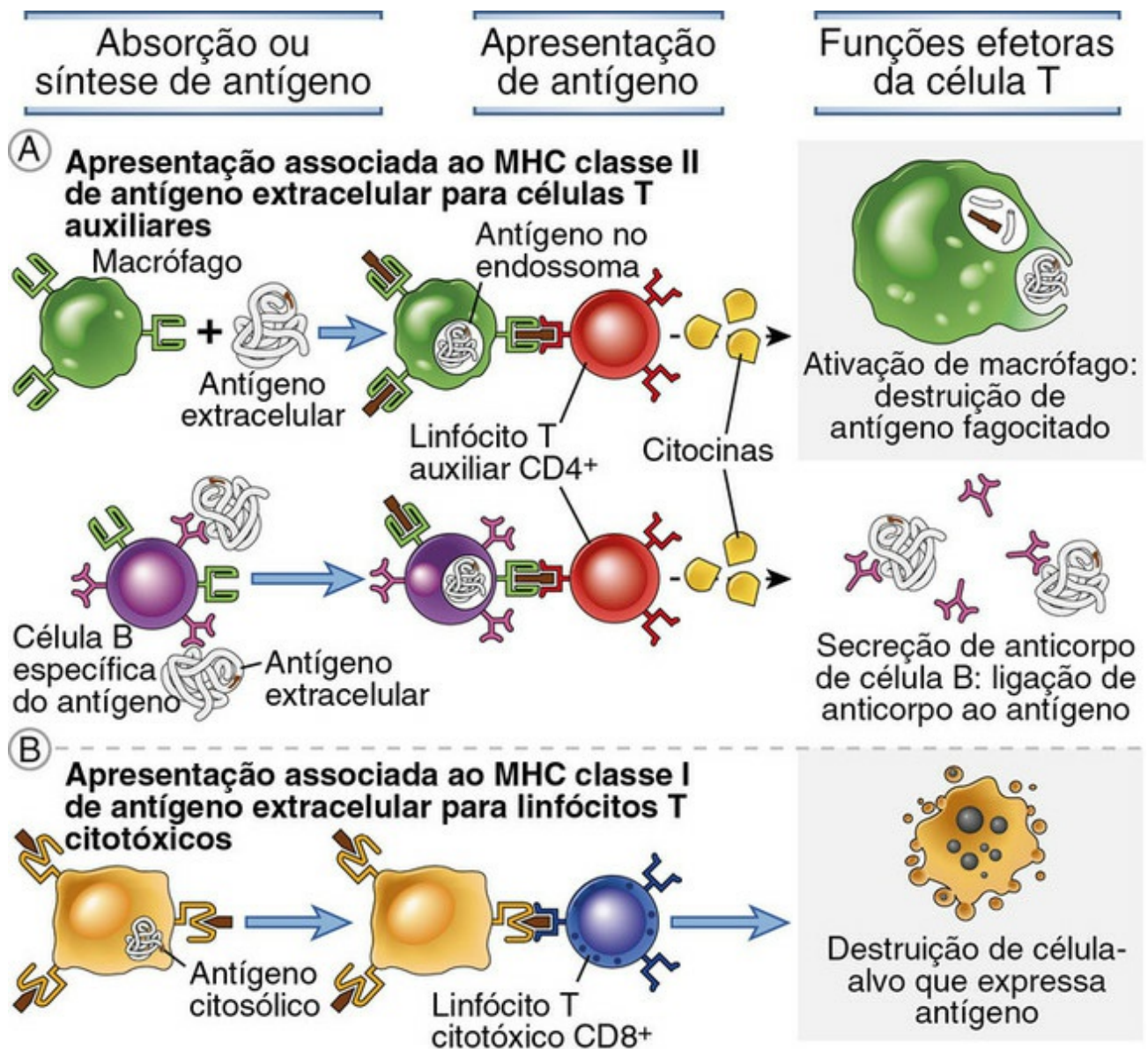


FIGURA 3-17 Papel da apresentação antigênica associada ao MHC em reconhecimento dos antígenos microbianos pelas células T CD4⁺ e CD8⁺. **A**, Antígenos proteicos de microrganismos extracelulares que são fagocitados pelos macrófagos e linfócitos B entram na via do MHC classe II de processamento antigênico. Como resultado, essas proteínas são reconhecidas pelos linfócitos T auxiliares CD4⁺, cujas funções consistem em ativar os macrófagos, para que destruam os microrganismos que foram fagocitados, e as células B, para que produzam anticorpos contra microrganismos e toxinas extracelulares. **B**, Antígenos proteicos de microrganismos que vivem no citoplasma de células infectadas entram na via do MHC classe I de processamento antigênico. Como resultado, essas proteínas são reconhecidas pelos linfócitos T citotóxicos CD8⁺, cuja função é destruir células infectadas.

Assim, a natureza da resposta imunológica protetora aos diversos microrganismos é otimizada ao conectar diversas características da apresentação de antígenos e do reconhecimento pela célula T: as vias de processamento de antígenos vesiculares e citosólicos, a expressão celular de moléculas do MHC classe II e classe I, a especificidade dos correceptores CD4 e CD8 para as moléculas classe II e classe I, e as funções das células CD4⁺, como células auxiliares, e CD8⁺, como CTL. Esta função das vias de processamento antigênico associado ao MHC é importante, porque as células T sozinhas não distinguem

entre microrganismos extra e intracelulares. De fato, como mencionado, o mesmo vírus pode ser extracelular no início da infecção e se tornar intracelular uma vez que a infecção se estabeleça. Durante sua vida extracelular, o vírus é combatido pelos anticorpos e fagócitos ativados pelas células T auxiliares, mas uma vez que o vírus entre no citoplasma das células, ele só poderá ser erradicado pela morte das células infectadas mediada por CTL. A segregação das vias de apresentação de antígeno de classes I e II garante a resposta imunológica correta e especializada contra microrganismos em diferentes localizações.

As restrições estruturais na ligação peptídica para as diferentes moléculas do MHC, incluindo os resíduos de força e âncora, são responsáveis pela imunodominância de alguns peptídeos derivados dos antígenos proteicos complexos, e pela incapacidade de alguns indivíduos em responder a determinados antígenos proteicos. Quando qualquer proteína está proteolicamente degradada nas APC, muitos peptídeos podem ser gerados, mas somente aqueles peptídeos aptos para ligar-se às moléculas MHC naquele indivíduo podem ser apresentados para reconhecimento pelas células T. Esses peptídeos de ligação ao MHC são os peptídeos **imunodominantes** do antígeno. Mesmo os microrganismos com antígenos proteicos complexos expressam um número limitado de peptídeos imunodominantes. Muitas tentativas foram feitas para identificar esses peptídeos com o objetivo de desenvolver vacinas, mas é difícil selecionar um pequeno número de peptídeos de qualquer microrganismo que seria imunogênico em um grande número de pessoas, por causa do enorme polimorfismo (variabilidade) das moléculas do MHC na população. O polimorfismo do MHC também significa que alguns indivíduos podem não expressar as moléculas do MHC capazes de ligar-se a qualquer peptídeo derivado de um determinado antígeno. Esses indivíduos seriam não respondentes àquele antígeno. Uma das mais antigas observações que estabeleceram a importância fisiológica do MHC foi a descoberta de que alguns animais endogâmicos não responderam aos antígenos proteicos simples e à responsividade (ou falta de) mapeada para os genes chamados de genes de resposta imune (Ir), mais tarde mostrados como sendo os genes no *locus* do MHC.

Este capítulo se iniciou com duas perguntas: como os raros linfócitos T específicos para um antígeno encontram antígenos e como as respostas imunológicas apropriadas são geradas contra os microrganismos extra e intracelulares? Entender a biologia das APC e o papel das moléculas do MHC na apresentação dos peptídeos derivados de antígenos proteicos tem fornecido respostas satisfatórias para ambas as perguntas, especificamente para as respostas imunológicas mediadas pelas células T.

Funções das Células Apresentadoras de Antígenos Além da Apresentação dos Antígenos

As células apresentadoras de antígenos não apenas apresentam peptídeos para que sejam reconhecidos pelas células T, mas em resposta aos microrganismos,

também expressam sinais adicionais para a ativação da célula T. A hipótese de dois sinais da ativação linfocítica foi introduzida nos [Capítulos 1 e 2](#) ([Fig. 2-20](#)), e voltamos a esse conceito quando discutimos as respostas das células T e B nos [Capítulos 5 e 7](#). Lembre-se que o antígeno é o sinal 1 necessário, e o sinal 2 é fornecido pelas APC reagentes aos microrganismos. A expressão das moléculas nas APC que servem como sinais secundários para a ativação linfocítica é parte da resposta imune inata aos produtos microbianos diferentes. Por exemplo, muitas bactérias produzem uma substância chamada lipopolissacarídeo (LPS, endotoxina). Quando as bactérias são capturadas pelas APC para que seus antígenos proteicos sejam apresentados, o LPS atua nessa célula, por meio de um TLR, estimulando a expressão de coestimuladores e a secreção de citocinas. Os coestimuladores e as citocinas atuam juntamente com o reconhecimento de antígenos pela célula T para estimular a proliferação e a diferenciação das células T nas células efectoras e de memória.

Antígenos reconhecidos pelos linfócitos B e outros linfócitos

Os linfócitos B usam anticorpos ligados à membrana para reconhecer a ampla variedade de antígenos, incluindo proteínas, polissacarídeos, lipídios e substâncias químicas de tamanho pequeno. Esses antígenos podem-se expressar na superfície dos microrganismos (p. ex., antígenos capsulares ou do envelope) ou podem ser solúveis (p. ex., toxinas secretadas). As células B se diferenciam em células secretoras de anticorpos em resposta ao antígeno e a outros sinais ([Cap. 7](#)). Os anticorpos secretados entram na circulação e nos líquidos das mucosas e ligam-se aos antígenos, levando à sua neutralização e eliminação. Os receptores de antígenos das células B e os anticorpos que são secretados geralmente reconhecem antígenos em sua conformação original, sem a necessidade de processamento antigênico ou apresentação por um sistema especializado. Os macrófagos dos seios linfáticos e das células dendríticas adjacentes aos folículos podem capturar antígenos que entram nos linfonodos e apresentam os antígenos, na forma intacta (não processada), aos linfócitos B nos folículos. Entretanto, não se sabe se existe um sinal para populações especializadas de APC apresentarem antígenos às células B virgens a fim de iniciar uma resposta imunológica humoral.

Os folículos linfoides ricos em células B nos linfonodos e baço contêm uma população de células chamadas **células dendríticas foliculares** (FDC, do inglês, *follicular dendritic cells*), cuja função é apresentar antígenos às células B ativadas. Os antígenos que as FDC apresentam estão cobertos com anticorpos ou subprodutos do complemento, como C3b e C3d. As FDC usam receptores, específicos para um terminal das moléculas do anticorpo, chamados receptores Fc, para ligar complexos antígeno-anticorpo, e receptores para proteínas do complemento, para ligar antígenos com essas proteínas. Esses antígenos são

reconhecidos por linfócitos B específicos durante as respostas imunológicas humorais e selecionam as células B que ligam os antígenos com alta afinidade. Esse processo é abordado no [Capítulo 7](#).

Embora nosso foco neste capítulo tenha sido o reconhecimento dos peptídeos pelas células T CD4⁺ e CD8⁺, existe uma outra população menor de células T que reconhece diferentes tipos de antígenos. As células T *natural killer* (células T-NK) são específicas para lipídios expostos pelas moléculas classe I tipo CD1, e as células T $\gamma\delta$ reconhecem uma grande variedade de moléculas, muitas delas expostas pelas moléculas tipo classe I e outras que aparentemente não requerem exposição ou processamento específicos. A função dessas células e o significado de sua especificidade anormal são pouco entendidos.

Resumo

- ✱ O desencadeamento das respostas imunológicas contra antígenos proteicos dos microrganismos depende de um sistema especializado de captura e apresentação desses antígenos para que sejam reconhecidos pelas raras células T virgens específicas para qualquer antígeno. Os microrganismos e os antígenos microbianos que entram no corpo através do epitélio são capturados pelas células dendríticas localizadas no epitélio e transportados para os linfonodos regionais, ou pelas células dendríticas residentes nos linfonodos e no baço. Os antígenos proteicos dos microrganismos são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) às células T virgens que circulam pelos órgãos linfoides.
- ✱ As moléculas codificadas pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) realizam a função de apresentar os peptídeos derivados de antígenos proteicos.
- ✱ Os genes do MHC são altamente polimórficos. Seus produtos principais são moléculas do MHC classes I e II que contêm fendas de ligação peptídica, onde os resíduos polimórficos ficam concentrados, e regiões constantes, que ligam os correceptores CD8 e CD4, respectivamente.
- ✱ As proteínas do compartimento extracelular que são ingeridas pelas APC são degradadas proteoliticamente dentro de vesículas, e os peptídeos gerados se ligam à fenda das moléculas do MHC classe II recém-sintetizadas. O CD4 liga-se à parte constante do MHC classe I porque o CD4⁺ T auxiliar só pode ser ativado pelos peptídeos associados ao MHC classe I derivados principalmente das proteínas extracelulares.
- ✱ As proteínas produzidas no citoplasma de células infectadas ou que entram no citoplasma por fagossomas são degradadas por proteassomas, transportadas para o retículo endoplasmático por TAP, ligando-se à fenda das moléculas do MHC classe I recém-sintetizadas. Essas moléculas são reconhecidas pelo CD8⁺, e por isso os linfócitos T citotóxicos podem ser ativados somente pelos peptídeos associados ao MHC classe I derivado das

proteínas citosólicas.

- * O papel das moléculas do MHC na apresentação de antígenos garante que as células T só reconheçam antígenos proteicos associados a uma célula e que o tipo certo de célula T (célula auxiliar ou citolítica) responda ao microrganismo que possa combater melhor.
- * Os microrganismos ativam as APC para que expressem proteínas de membrana (chamadas de coestimuladores) e secretem citocinas que forneçam sinais que atuam juntamente com os antígenos para estimular as células T específicas. A necessidade desse segundo sinal garante que as células T respondam a antígenos microbianos e não a substâncias não microbianas inofensivas.
- * Os linfócitos B reconhecem antígenos proteicos e não proteicos, mesmo em sua configuração original. As FDC apresentam antígenos às células B dos centros germinativos e selecionam células B de alta afinidade durante a resposta imunológica humoral.

Perguntas de revisão

1. Quando os antígenos entram através da pele, em que órgãos eles se concentram? Que tipo(s) de célula(s) desempenha(m) um papel importante nesse processo de captura de antígenos?
2. O que são as moléculas do MHC? Como as moléculas do MHC humanas são chamadas? Como as moléculas do MHC foram descobertas e qual é a sua função?
3. Quais são as diferenças entre os antígenos que são apresentados pelas moléculas do MHC classe I e classe II?
4. Descreva a sequência de eventos pelos quais as moléculas do MHC classe I e classe II capturam os antígenos para serem apresentados.
5. Que subgrupo de linfócitos T reconhece os antígenos apresentados pelas moléculas do MHC classe I e classe II? Quais as moléculas das células T que contribuem para a sua especificidade para os peptídeos antigênicos associados às moléculas do MHC classe I e classe II?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Reconhecimento Antigênico no Sistema Imunológico Adaptativo

Estrutura dos Receptores de Antígenos dos Linfócitos e Desenvolvimento dos Repertórios Imunes

RECEPTORES ANTIGÊNICOS DOS LINFÓCITOS

Anticorpos

Receptores de Células T para Antígenos

DESENVOLVIMENTO DOS REPERTÓRIOS IMUNOLÓGICOS

Desenvolvimento Precoce dos Linfócitos

Produção de Receptores de Antígenos Diversos

Maturação e Seleção dos Linfócitos B

Maturação e Seleção dos Linfócitos T

RESUMO

Os receptores antigênicos possuem papéis essenciais na maturação de linfócitos dos progenitores e em todas as respostas imunes adaptativas. Na imunidade adaptativa, os linfócitos virgens reconhecem os antígenos para iniciar respostas, e as células T efetoras e anticorpos reconhecem os antígenos para desempenhar suas funções. **Linfócitos B e T expressam diferentes receptores que reconhecem os antígenos: os anticorpos ligados à membrana nas células B e receptores das células T (TCR) nos linfócitos T.**

A principal função dos receptores celulares no sistema imunológico, como em outros sistemas biológicos, é detectar estímulos externos (antígenos, para os receptores antigênicos do sistema imunológico adquirido) e estimular a resposta das células nas quais os receptores são expressos. Para reconhecer a grande variedade de antígenos, os receptores de antígenos dos linfócitos devem ser capazes de se ligar e distinguir entre muitas estruturas químicas, com frequência intimamente relacionadas. Receptores de antígenos são clonalmente distribuídos, o que significa que cada clone de linfócito é específico para um antígeno diferente e possui um único receptor, diferente dos receptores de todos os outros clones.

(Lembrando que um clone consiste em uma célula-mãe e sua descendência.) O número total de clones distintos de linfócitos é muito grande e isto faz com que toda a coleção crie o **repertório** imunológico. Embora cada clone de linfócito B ou linfócito T reconheça um antígeno diferente, os receptores de antígenos transmitem fundamentalmente os mesmos sinais bioquímicos em todos os linfócitos, e não estão relacionados com a especificidade. Estas características de reconhecimento de linfócitos e receptores antigênicos levantam as seguintes questões:

- Como os receptores antigênicos de linfócitos reconhecem os antígenos extremamente diversos e transmitem sinais para ativar as células?
- Quais são as diferenças nas propriedades de reconhecimento de receptores antigênicos de células B e T?
- Como é gerada a vasta diversidade dos receptores de antígenos nos linfócitos? A diversidade do reconhecimento antigênico implica a existência de muitas proteínas receptoras de antígenos estruturalmente diferentes, mais do que pode ser racionalmente codificado por herança genômica (*germline*). Portanto, deve haver mecanismos especiais para a geração dessa diversidade.

Neste capítulo descreveremos as estruturas dos receptores de antígenos dos linfócitos B e T e como esses receptores reconhecem os antígenos. Também será discutido como a diversidade dos receptores de antígenos é gerada durante o processo de desenvolvimento dos linfócitos, dando origem assim ao repertório de linfócitos maduros. O processo de ativação dos linfócitos induzido por antígeno é descrito nos capítulos posteriores.

Receptores antigênicos dos linfócitos

Os receptores de antígenos dos linfócitos B e T apresentam várias características que são importantes para a função desses receptores na imunidade adaptativa (Fig. 4-1). Embora estes receptores possuam muitas semelhanças em termos de estrutura e mecanismos de sinalização, existem diferenças fundamentais relacionadas com os tipos de estruturas antigênicas que as células B e as células T reconhecem.

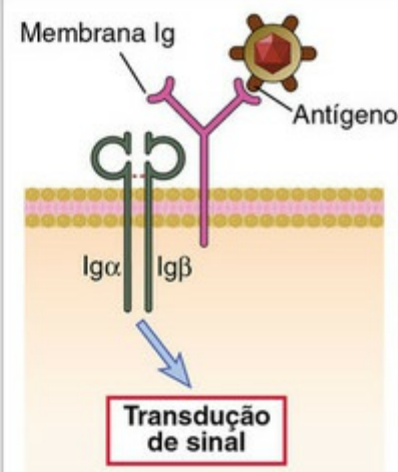
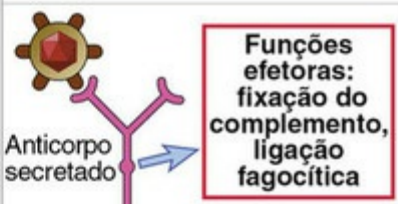
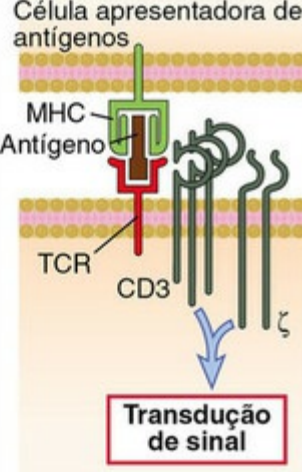
Característica ou função	Anticorpo (Imunoglobulina)	Receptor da célula T (TCR)
	 	
Formas de antígenos reconhecidas	Macromoléculas (proteínas, polissacarídeos, lipídios, ácidos nucleicos), substâncias químicas pequenas Epítopos conformacionais e lineares	Peptídeos exibidos por moléculas do MHC nas APC Epítopos lineares
Diversidade	Cada clone tem uma especificidade exclusiva; potencial para $>10^9$ especificidades distintas	Cada clone tem uma especificidade única; potencial para $>10^{11}$ especificidades distintas
O reconhecimento antígeno é mediado por:	Regiões variáveis (V) das cadeias pesadas e leves da membrana Ig	Regiões variáveis (V) das cadeias α e β
As funções de sinalização são mediadas por:	Proteínas (Ig α e Ig β) associadas à membrana Ig	Proteínas (CD3 e ζ) associadas a TCR)
As funções efetoras são mediadas por:	Regiões constantes (C) de Ig secretada	A TCR não realiza funções efetoras

FIGURA 4-1 Propriedades dos anticorpos e receptores de antígenos das células T (TCR).

Anticorpos (também chamados de imunoglobulinas) podem ser expressos como receptores de membrana ou proteínas secretadas; TCR funcionam apenas como receptores de membrana. Quando a imunoglobulina (Ig) ou as moléculas de TCR reconhecem antígenos, sinais são liberados para os linfócitos pelas proteínas associadas aos receptores de antígenos. Os receptores de antígenos e as proteínas sinalizadoras ligadas formam os complexos receptores da célula B (BCR) e TCR. Note que receptores de antígenos únicos são exibidos reconhecendo antígenos, mas a sinalização tipicamente requer a ligação de dois ou mais receptores ligados às moléculas antigênicas adjacentes. As características importantes dessas moléculas de reconhecimento antígeno estão resumidas. APC, Célula apresentadora de antígenos; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

Os anticorpos da membrana plasmática, que funcionam como receptores antigênicos dos linfócitos B, podem reconhecer uma gama muito mais ampla de estruturas químicas que os receptores antigênicos das células T. Os receptores de antígenos dos linfócitos B e os anticorpos que as células B secretam são capazes de reconhecer formas ou conformações de macromoléculas nativas, incluindo proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos, bem como pequenos grupos químicos simples. Esta ampla especificidade das células B para tipos estruturalmente diferentes de moléculas permite que os anticorpos reconheçam diversos patógenos e toxinas em sua forma nativa. Em extremo contraste, a maioria das células T vê apenas peptídeos, e somente quando esses peptídeos são mostrados nas células apresentadoras de antígeno (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*) ligados a proteínas de membrana codificadas pelo *locus* genético do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*). Além do mais, as células T são capazes de detectar os microrganismos associados a células (Cap. 3).

Moléculas receptoras de antígenos consistem em regiões (domínios) que estão envolvidas no reconhecimento antigênico – e, dessa forma, variam entre os clones dos linfócitos – e outras regiões requeridas para a integridade estrutural e para as funções efectoras – e, portanto, são relativamente conservadas entre todos os clones. As porções de reconhecimento antigênico entre os receptores são chamadas **regiões variáveis (V)**, e as porções preservadas são as **regiões constantes (C)**. Mesmo em cada região V, a maior parte da variabilidade das sequências é concentrada em curtos trechos, que são chamados de regiões hipervariáveis, ou regiões determinantes da complementaridade (CDR, do inglês, *complementary-determining regions*), porque elas formam a parte do receptor que se liga ao antígeno (*i.e.*, elas são complementares à estrutura dos antígenos). Por concentrar sequências variáveis em pequenas regiões dos receptores é possível maximizar a variabilidade da parte de ligação ao antígeno, enquanto a estrutura básica dos receptores é mantida. Conforme será discutido posteriormente, existem mecanismos especiais no desenvolvimento de linfócitos para criar genes que codificam diferentes regiões variáveis de proteínas receptoras antigênicas em clones individuais.

Cadeias receptoras antigênicas estão associadas às proteínas da membrana invariante, cuja função é fornecer sinais intracelulares que são acionados pelo reconhecimento do antígeno (Fig. 4-1). Estes sinais, que são transmitidos para o citosol e o núcleo, podem fazer com que um linfócito divida-se, diferencie-se, ou, em certas circunstâncias, morra. Assim, essas duas funções dos receptores de antígenos dos linfócitos – reconhecimento antigênico específico e sinal de transdução – são mediadas por diferentes polipeptídeos. Isso novamente permite a variabilidade a ser segregada em um grupo de moléculas, os próprios receptores, enquanto deixa a função preservada da transdução de sinal em outras proteínas invariantes. O conjunto associado dos receptores de antígenos da membrana plasmática e as moléculas sinalizadoras nos linfócitos B é chamado de **complexo receptor da célula B (BCR, do inglês, B cell receptor)**, e nos linfócitos T é

chamada de **complexo receptor da célula T (TCR, do inglês, *T cell receptor*)**. Quando as moléculas de antígeno se ligam aos receptores antigênicos dos linfócitos, as proteínas de sinalização associadas aos complexos receptores são trazidas para a proximidade. Como resultado, as enzimas ligadas à porção citoplasmática das proteínas sinalizadoras catalisam a fosforilação de outras proteínas. A fosforilação desencadeia cascatas de sinalização complexas que culminam na ativação transcricional de muitos genes e na produção de numerosas moléculas que medeiam a resposta dos linfócitos. Retornaremos ao processo de ativação dos linfócitos T e B nos [Capítulos 5 e 7](#), respectivamente.

Os anticorpos existem em duas formas, como receptores de antígenos ligados à membrana das células B ou como proteínas secretadas, mas TCR existem somente como receptores de membrana nas células T. Anticorpos secretados estão presentes no sangue e nas secreções das mucosas, onde eles agem para neutralizar e eliminar microrganismos e toxinas (*i.e.*, eles são moléculas efetoras da imunidade humoral). Anticorpos são também chamados de **imunoglobulinas (Ig)**, referindo-se a proteínas que conferem imunidade com características da mobilidade eletroforética lenta das globulinas. Anticorpos secretados reconhecem antígenos microbianos e toxinas por meio de seus domínios variáveis da mesma maneira que os receptores de antígenos ligados à membrana dos linfócitos B. As regiões constantes de alguns anticorpos secretados têm a capacidade de se ligar a outras moléculas que participam da eliminação de antígenos: essas moléculas incluem receptores de fagócitos e proteínas do sistema complemento. Assim, anticorpos têm diferentes funções em diversos estágios na resposta da imunidade humoral: anticorpos ligados à membrana nas células B reconhecem antígenos e iniciam a resposta imunológica humoral, e anticorpos secretados neutralizam e eliminam os antígenos e suas toxinas na fase efetora dessa resposta. Na imunidade mediada por células, a função efetora de eliminação dos microrganismos é realizada pelos próprios linfócitos T e por outros leucócitos que respondem às células T. Os receptores de antígenos das células T estão envolvidos somente no reconhecimento antigênico e na ativação da célula T, e essas proteínas não medeiam as funções efetoras e não são secretadas.

Com esta introdução, descrevemos os próximos receptores de antígenos dos linfócitos, primeiramente falando dos anticorpos e, então, dos TCR.

Anticorpos

Uma molécula de anticorpo é composta de quatro cadeias polipeptídicas, incluindo duas cadeias pesadas (H) idênticas e duas cadeias leves (L) idênticas, onde cada cadeia contém uma região variável e uma região constante (Fig. 4-2). As quatro cadeias estão dispostas de modo a formar uma molécula em forma de Y. Cada cadeia leve está ligada a uma cadeia pesada, e as duas cadeias pesadas estão ligadas uma à outra por pontes dissulfeto. Uma cadeia leve é composta por um domínio V e um C, e a cadeia pesada, por um domínio V e três ou quatro

domínios C. Cada domínio se dobra em uma forma tridimensional característica, denominada domínio de imunoglobulina ([Fig. 4-2, D](#)). Um domínio de Ig consiste em duas camadas de folhas β pregueadas e unidas por uma ponte dissulfeto. Os filamentos adjacentes de cada folha β são conectados por circuitos protuberantes curtos; em moléculas de Ig, estes circuitos compõem os três CDR responsáveis pelo reconhecimento do antígeno. Domínios de imunoglobulina estão presentes em muitas outras proteínas do sistema imune, bem como fora do sistema imunológico, e a maioria das proteínas está envolvida na resposta aos estímulos do meio e de outras células. Todas essas proteínas são consideradas membros da superfamília das imunoglobulinas e podem ter desenvolvido-se de um gene ancestral comum.

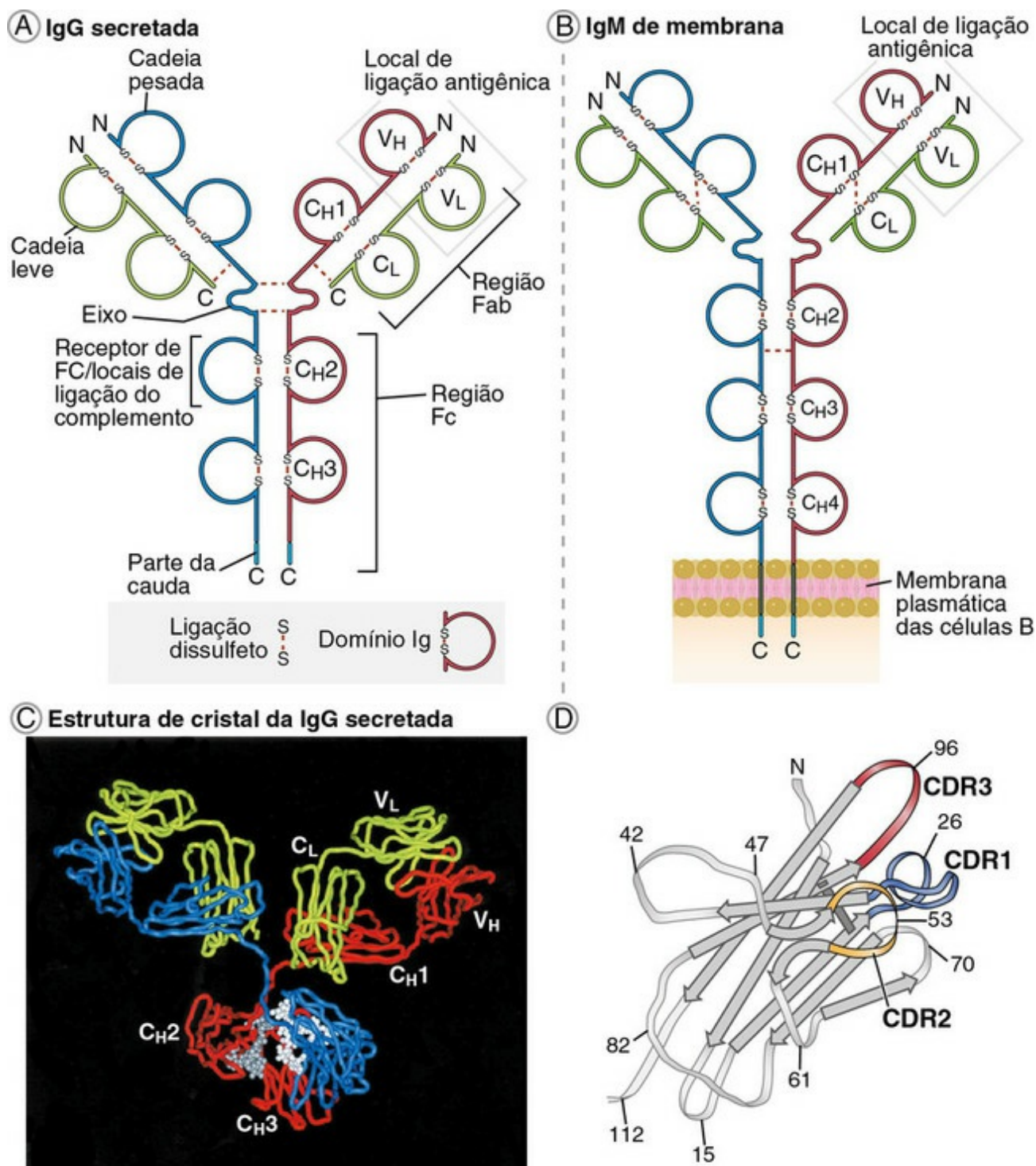


FIGURA 4-2 Estrutura dos anticorpos.

São exibidos os diagramas esquemáticos de **A**, uma molécula de imunoglobulina G (IgG), e **B**, uma molécula da forma de membrana da IgM, ilustrando os domínios das cadeias pesadas e leves e as regiões da proteína que participam do reconhecimento antigênico e das funções efetoras. N e C referem-se às extremidades aminoterminal e carboxiterminal das cadeias polipeptídicas, respectivamente. **C**, A estrutura cristalina de uma molécula de IgG segregada ilustra os domínios e sua orientação espacial; as cadeias pesadas são de cores azul e vermelha, as cadeias leves são verdes, e carboidratos são cinza. **D**, Um diagrama de fita do domínio V da Ig mostra a estrutura básica da folha β -pregueada e os laços salientes que formam as três CDR. CDR, Regiões de determinação da complementariedade. (C cortesia do Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine.)

O local de ligação ao antígeno de um anticorpo é composto das regiões V de ambas as cadeias pesadas e leves, e o núcleo na estrutura do anticorpo contém

dois locais idênticos de ligação ao antígeno (Fig. 4-2). Cada região variável da cadeia pesada (chamada de V_H) ou da cadeia leve (chamada de V_L) possui três regiões hipervariáveis, ou CDR. Dentre as três, a maior variabilidade é encontrada na *CDR3*, que está localizada na junção das regiões V e C. Conforme esperado, *CDR3* é também a porção da molécula de Ig com maior contribuição na ligação antígenoica. Partes funcionalmente distintas de moléculas de anticorpos foram primeiramente identificadas com base em fragmentos gerados por proteólise. O fragmento de um anticorpo que contém uma cadeia leve (apenas com domínios V e C) ligada aos primeiros domínios V e C de uma cadeia pesada contém a porção do anticorpo requerida para o reconhecimento antígenoico, sendo denominada **Fab** (fragmento de ligação do antígeno). Os dois domínios C da cadeia pesada formam a região **Fc** (fragmento, cristalino); este fragmento tende a cristalizar em solução. Em cada molécula de Ig há duas regiões de Fab idênticas onde o antígeno se liga e uma região Fc que é responsável pela maioria das atividades biológicas e funções efetoras dos anticorpos. (Como será visto posteriormente, alguns anticorpos consistem em duas ou cinco moléculas de Ig ligadas umas às outras.) Entre as regiões Fab e Fc da maioria das moléculas de anticorpo há uma região flexível chamada de região de junção. A região de junção permite que duas regiões Fab de ligação de antígenos de cada molécula de anticorpo movam-se independentemente, possibilitando a elas ligarem-se simultaneamente a epítomos antígenoicos que estão separados um do outro por distâncias variadas. A região C-terminal da cadeia pesada pode estar ancorada na membrana plasmática, como observado nos receptores das células B, ou pode terminar em uma peça final que não possui uma âncora de membrana, de modo que o anticorpo é produzido como uma proteína secretada. As cadeias leves não são ligadas às membranas celulares.

Os dois tipos de cadeias leves, chamadas de κ e λ , diferem em suas regiões C. Cada célula B expressa ou κ ou λ , mas não ambas. Há cinco tipos de cadeias pesadas, chamadas μ , δ , γ , ϵ e α , que diferem nas suas regiões C. Cada tipo de cadeia leve pode formar um complexo com qualquer tipo de cadeia pesada em uma molécula de anticorpo. Anticorpos que contêm diferentes cadeias pesadas pertencem a diferentes **classes** ou **isótipos**, e são denominados de acordo com a cadeia pesada (*i.e.*, IgM, IgD, IgG, IgE e IgA), independentemente da classe da cadeia leve. Cada isótipo difere nas suas propriedades físicas e biológicas e nas suas funções efetoras (Fig. 4-3). Os receptores de antígenos dos linfócitos B virgens, que são células maduras, mas que ainda não encontraram os antígenos, são a IgM e a IgD ligadas à membrana. Após a estimulação por antígenos e linfócitos T auxiliares, o clone de linfócito B antígeno-específico pode expandir-se e diferenciar-se em uma progênie que secreta anticorpos. Algumas progênies das células B que expressam IgM e IgD podem secretar IgM, e outras progênies das mesmas células B podem produzir anticorpos de outras classes de cadeias pesadas. Essa mudança na produção do isótipo da Ig é chamada de **troca da classe** (ou **isótipo**) **da cadeia pesada**; seu mecanismo e sua importância serão discutidos posteriormente no [Capítulo 7](#). Embora as regiões C da cadeia pesada

possam ser trocadas durante a resposta imunológica humoral, cada clone de célula B mantém a especificidade, porque as regiões V não são alteradas. A classe da cadeia leve (κ ou λ) também permanece inalterada durante a vida de cada clone de célula B.

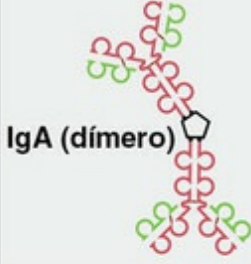
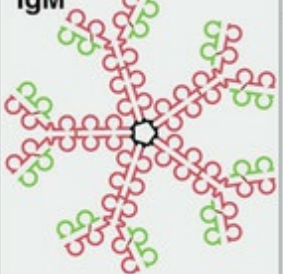
Isótipo do anticorpo	Subtipos	Cadeia H	Concentração plasmática (mg/mL)	Meia-vida no plasma (dias)	Forma secretada	Funções
IgA	IgA1,2	α (1 ou 2)	3,5	6	Monômero, dímero 	Imunidade da mucosa
IgD	Nenhum	δ	Traço		Nenhum	Receptor antigênico da célula B virgem
IgE	Nenhum	ϵ	0,05	2	Monômero 	Ativação do mastócito (hipersensibilidade imediata) Defesa contra os parasitas helmínticos
IgG	IgG1-4	λ (1,2,3 ou 4)	13,5	23	Monômero 	Opsonização, ativação do complemento, citotoxicidade mediada por célula dependente do anticorpo, imunidade neonatal, inibição por retroalimentação das células B
IgM	Nenhum	μ	1,5	5	Pentâmero 	Receptor antigênico da célula B virgem, ativação do complemento

FIGURA 4-3 Características dos principais isótipos (classes) de anticorpos. A tabela resume algumas características importantes dos principais isótipos de anticorpos humanos. Isótipos são classificados com base na sua cadeia pesada (H); cada isótipo pode conter tanto a cadeia leve κ quanto a cadeia λ . O diagrama esquemático ilustra as estruturas distintas das formas secretadas desses anticorpos. Note que a IgA consiste em duas subclasses, chamadas de IgA1 e IgA2, e a IgG consiste em quatro subclasses, chamadas de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. (Por motivos históricos são dados diferentes nomes às subclasses de IgG em outras espécies; em camundongos, elas são denominadas IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3.) As concentrações plasmáticas são valores médios, em indivíduos normais.

Anticorpos são capazes de se ligar a uma ampla variedade de antígenos, incluindo macromoléculas e pequenas moléculas químicas. A razão para isso é que o circuito CDR de ligação ao antígeno das moléculas do anticorpo podem-se juntar para formar fendas capazes de acomodar pequenas moléculas ou para formar uma superfície plana, que é capaz de acomodar muitas moléculas

maiores, incluindo partes de proteínas (Fig. 4-4). Anticorpos ligam-se aos antígenos por ligações não covalentes, reversíveis, incluindo pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas e interações com base nas cargas. As partes dos antígenos que são reconhecidas pelos anticorpos são chamadas de **epítomos**, ou **determinantes**. Diferentes epítomos de antígenos proteicos podem ser reconhecidos baseando-se na sequência de aminoácidos alongados (epítomos lineares) ou na forma (epítomos conformacionais). Alguns desses epítomos estão escondidos na molécula antigênica e são expostos como um resultado de uma alteração físico-química.

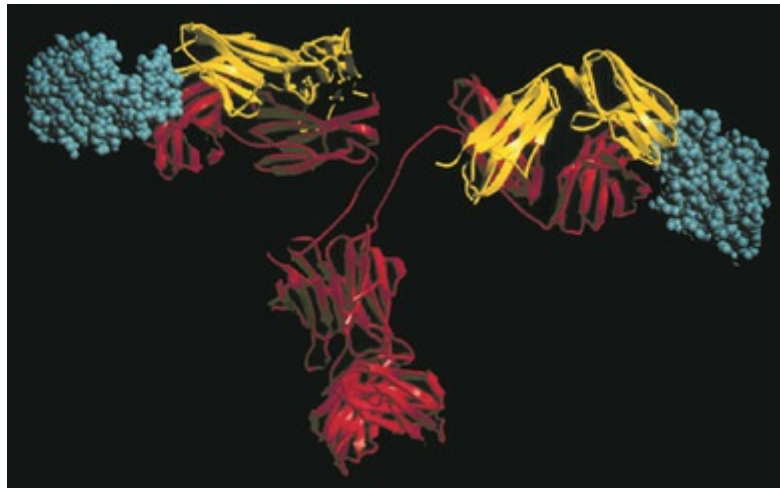


FIGURA 4-4 Ligação de um antígeno por um anticorpo.

Este modelo de uma proteína antigênica ligada a uma molécula de anticorpo mostra como o sítio de ligação do antígeno pode acomodar macromoléculas solúveis em sua conformação nativa (dobrada). As cadeias pesadas do anticorpo estão em vermelho, as cadeias leves são amarelas, e o antígeno está colorido em azul. (Cortesia do Dr. Dan Vaughn, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY.)

A força com a qual uma superfície de ligação de antígeno se liga a um epítomo de um antígeno é chamada de **afinidade** de interação. A afinidade é frequentemente expressa pela constante de dissociação (K_d), que é a concentração molar requerida de um antígeno para ocupar metade das moléculas de anticorpo disponíveis em solução; quanto menor a K_d , mais alta é a afinidade. A maioria dos anticorpos produzidos em uma resposta imunológica primária possui uma K_d entre 10^{-6} e 10^{-9} M, mas com a repetida estimulação antigênica (p. ex., em uma resposta imunológica secundária) a afinidade aumenta para uma K_d entre 10^{-8} e 10^{-11} M. Esse aumento na força de ligação do antígeno é chamado de **maturação da afinidade** (Cap. 7). Cada molécula de anticorpo IgG, IgD e IgE tem dois sítios de ligação de antígeno. A IgA secretada é um dímero, e dessa forma possui quatro sítios de ligação ao antígeno, e a IgM secretada é um pentâmero, com 10 sítios de ligação ao antígeno. Portanto, cada molécula de anticorpo pode ligar dois a 10 epítomos de um antígeno, ou epítomos em dois ou mais antígenos próximos. A força total de ligação é muito maior do que a afinidade de um único antígeno

ligado a um anticorpo, e é chamada de **avidez** de uma interação. Anticorpos produzidos contra um antígeno podem ligar outros antígenos estruturalmente similares. A ligação a epítomos similares denomina-se **reação cruzada**.

Em linfócitos B, as moléculas de Ig estão não covalentemente associadas a outras duas proteínas chamadas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, e as três proteínas formam o complexo receptor da célula B. Quando o receptor de Ig reconhece o antígeno, $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ transmitem os sinais para o interior da célula B, que inicia o processo de ativação do linfócito B. Este e outros sinais de ativação da resposta imunológica humoral serão discutidos posteriormente no [Capítulo 7](#).

A constatação de que um clone de célula B faz um anticorpo de apenas uma especificidade tem sido explorada para produzir **anticorpos monoclonais**, um dos mais importantes avanços tecnológicos em imunologia, com implicações que estavam fora do alcance para a clínica médica e a pesquisa. Para produzir anticorpos monoclonais, que possuem o menor tempo de vida *in vitro*, são obtidas células B de um animal imunizado com um antígeno e são fundidas com células de mielomas (tumores de plasmócitos), que podem ser propagadas indefinidamente em cultura de tecido ([Fig. 4-5](#)). A linha celular de mieloma utilizada necessita de uma enzima específica, como resultado estas células não podem crescer na presença de um determinado fármaco tóxico; células fundidas, que contêm tanto o mieloma quanto núcleos de células B normais, no entanto, crescem na presença do fármaco, porque as células B normais fornecem a enzima que falta. Assim, pela fusão de duas populações celulares e selecionando-as por meio da cultura com fármacos, torna-se possível o crescimento de apenas células fundidas derivadas de células B e de mielomas, que são chamadas de **hibridomas**. De uma população de hibridomas é possível selecionar e expandir células que crescem continuamente e que secretam o anticorpo com a especificidade desejada; tais anticorpos, derivados de uma única célula B, são anticorpos monoclonais. Isso significa que é possível fazer anticorpos monoclonais contra praticamente qualquer antígeno.

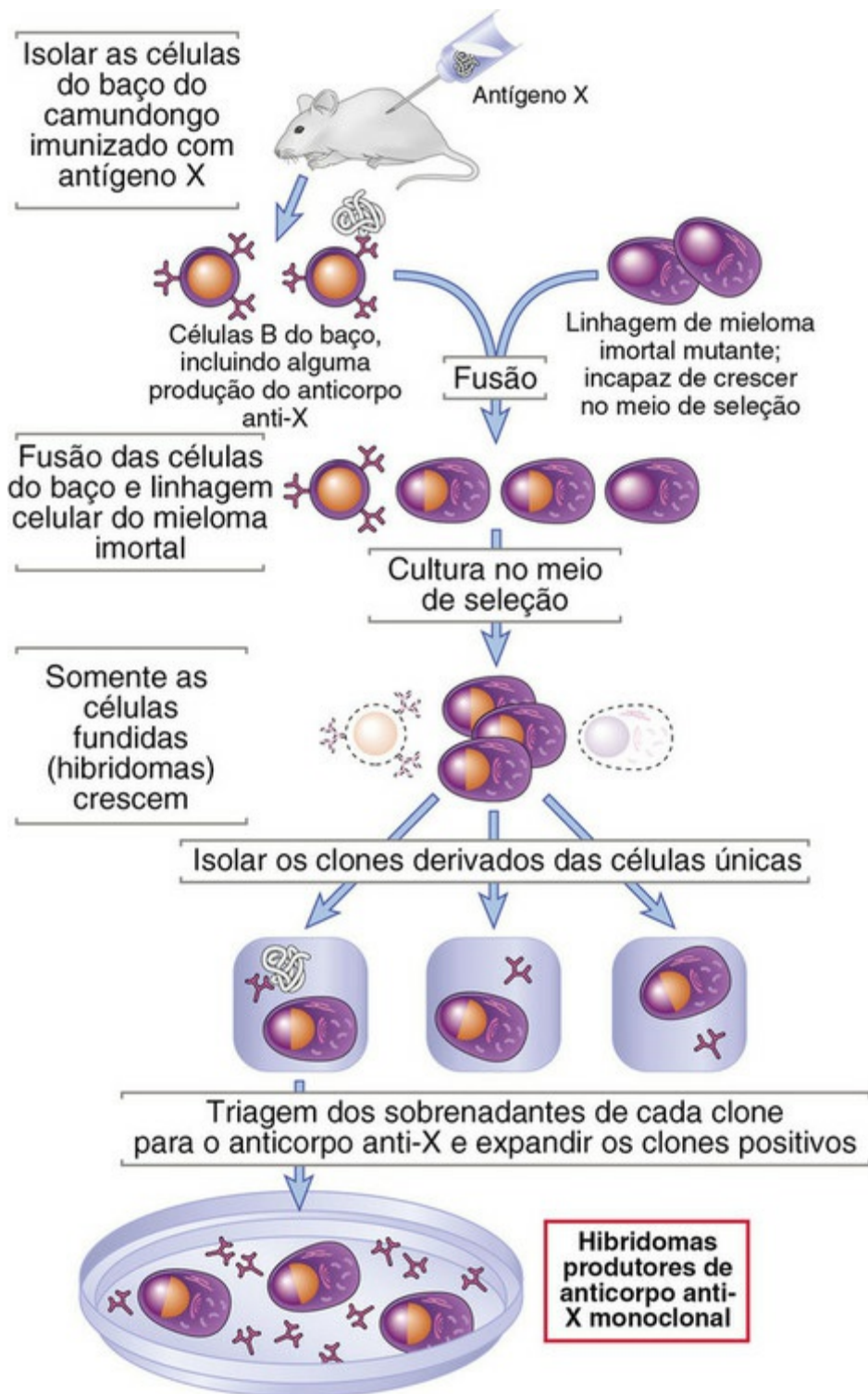


FIGURA 4-5 Geração de hibridomas e anticorpos monoclonais.

Neste procedimento, as células do baço de um camundongo que foi imunizado com um antígeno conhecido são fundidas com uma linha celular de um mieloma com deficiência de enzima que não secreta imunoglobulinas por conta própria. As células fundidas são, então, colocadas em um meio selecionado, que permite a sobrevivência apenas de híbridos imortalizados – as células B normais fornecem a enzima que falta para o mieloma e as células B não fundidas não podem sobreviver indefinidamente. Estas células híbridas são cultivadas como clones de uma única célula e testadas para a secreção de anticorpo da especificidade desejada. O clone produzindo este anticorpo é expandido e torna-se uma fonte do anticorpo monoclonal.

A maioria dos anticorpos monoclonais é feita pela fusão de células de camundongos imunizados com mielomas murinos. Tais anticorpos monoclonais

de camundongos não podem ser injetados repetidamente em humanos, porque o sistema imunológico humano vê as imunoglobulinas murinas como antígenos estranhos e produz resposta imune contra os anticorpos injetados. Esse problema foi resolvido pela manutenção da região V ligada ao antígeno do anticorpo monoclonal murino e pela substituição do restante da Ig com uma Ig humana; os anticorpos “humanizados” são aceitáveis para a administração em humanos (embora com o uso prolongado, até mesmo alguns anticorpos monoclonais humanizados possam induzir respostas de anticorpos anti-Ig em indivíduos tratados). Mais recentemente, anticorpos monoclonais foram gerados utilizando-se a tecnologia do DNA recombinante para clonar o DNA que codifica os anticorpos humanos de especificidade desejada. Outra abordagem é a substituição de genes de Ig de camundongos por anticorpos humanos e a imunização desses camundongos com um antígeno para produzir anticorpos humanos específicos. Atualmente, os anticorpos monoclonais são amplamente utilizados como terapêuticos e reagentes diagnósticos em muitas doenças em humanos.

Receptores de Células T para Antígenos

O TCR, que reconhece antígenos peptídicos apresentados pelas moléculas de MHC, é um heterodímero ligado à membrana composto de uma cadeia α e uma cadeia β , cada uma contendo uma região variável (V) e uma região constante (C) (Fig. 4-6). As regiões V e C são homólogas às regiões V e C das imunoglobulinas. Na região V da cada cadeia do TCR há três regiões hipervariáveis, ou determinantes da complementaridade, cada uma correspondendo a uma alça do domínio. Como nos anticorpos, a região CDR3 é a mais variável entre os diferentes TCR.

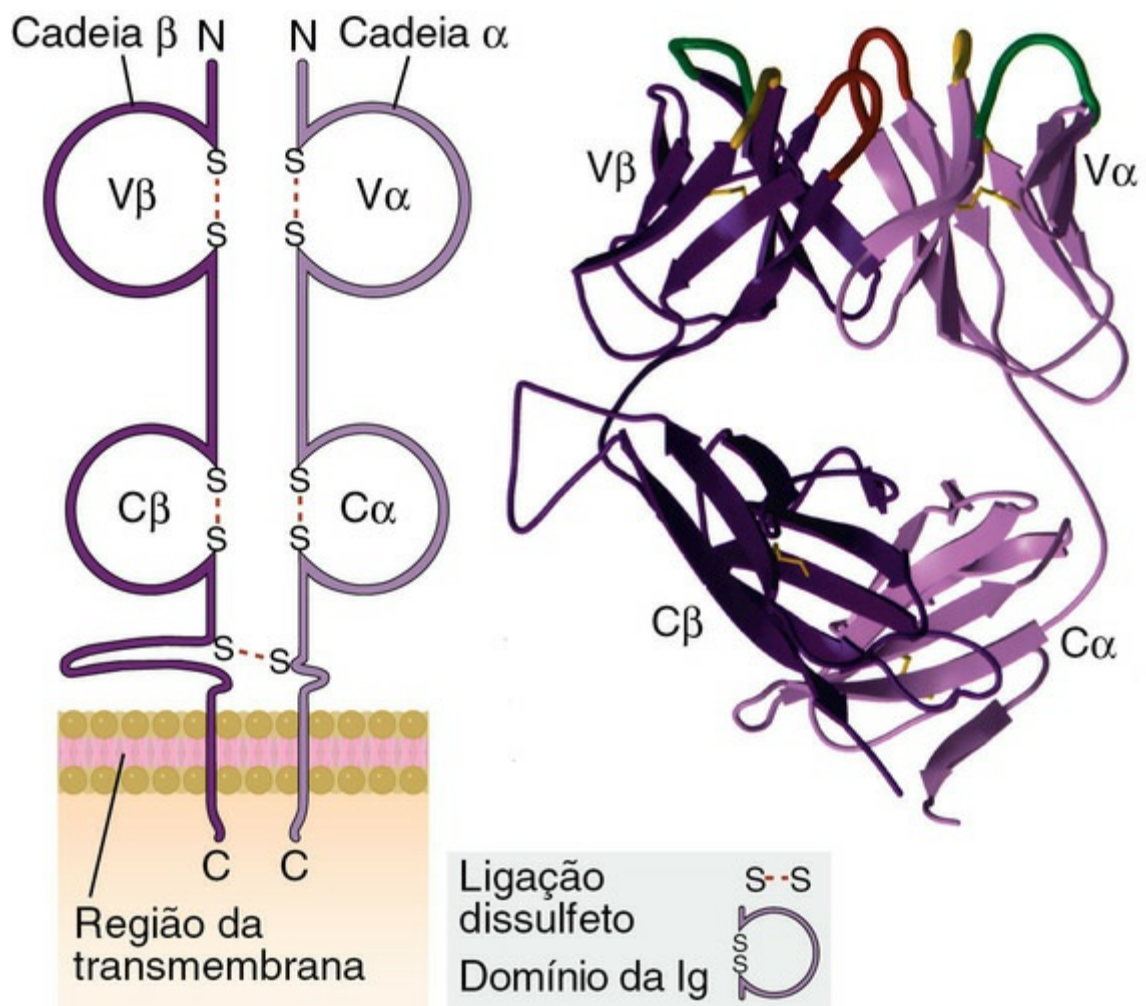


FIGURA 4-6 A estrutura do receptor de antígenos da célula T (TCR). O diagrama esquemático do $\alpha\beta$ TCR (à esquerda) mostra os domínios de um TCR específico para um complexo peptídeo-MHC. A porção que se liga ao antígeno do TCR é formada pelos domínios $V\alpha$ e $V\beta$. N e C referem-se às extremidades aminoterminal e carboxiterminal dos polipeptídeos. O diagrama em fita (à direita) mostra a estrutura da porção extracelular do TCR como revelado pela cristalografia em raios X. (De Bjorkman PJ. MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions. Cell 89:167–170, 1997. © Cell Press; com permissão.)

Tanto a cadeia α como a cadeia β do TCR participam do reconhecimento específico das moléculas de MHC e peptídeos ligados (Fig. 4-7). Uma das mais marcantes características do reconhecimento antigênico pelas células T resultou da análise cristalográfica de raios X de TCR ligados a complexos peptídeo-MHC, em que cada TCR reconhece apenas um de três resíduos do peptídeo associado ao MHC. Sabemos também que apenas poucos peptídeos de microrganismos complexos, os epítomos imunodominantes, são agora reconhecidos pelo sistema imune. Isso significa que as células T podem distinguir microrganismos complexos com base na diferença entre poucos aminoácidos de epítomos imunodominantes dos microrganismos.

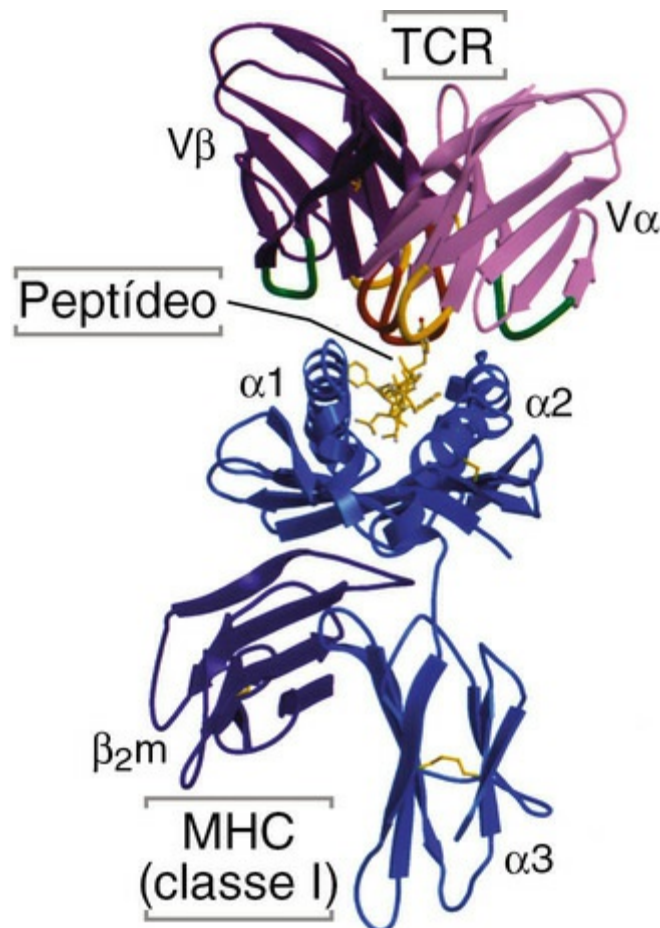


FIGURA 4-7 Reconhecimento do complexo peptídeo-MHC por um receptor de antígeno da célula T.

O diagrama em fita é desenhado a partir de uma estrutura cristalográfica da porção extracelular de um complexo peptídeo-MHC ligado a um TCR que é específico para o peptídeo apresentado pela molécula de MHC. O peptídeo pode ser observado ligado no topo da fenda da molécula de MHC, e um resíduo de peptídeo está em contato com a região V do TCR. A estrutura das moléculas de MHC e suas funções como peptídeos mostrando proteínas são descritas no [Capítulo 3](#). β_2m , β_2 -Microglobulina; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor das células T. (De Bjorkman PJ: MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions. Cell 89:167–170, 1997. © Cell Press; com permissão.)

Entre as células T do corpo, 5% a 10% expressam receptores compostos de cadeias gama (γ) e cadeias delta (δ), que são estruturas similares ao TCR $\alpha\beta$, mas possuem especificidade muito diferente. O TCR $\gamma\delta$ pode reconhecer uma variedade de antígenos proteicos e não proteicos, que usualmente não são apresentados por moléculas clássicas do MHC. Células T que expressam TCRs $\gamma\delta$ são abundantes no epitélio. Essa observação sugere que as células T $\gamma\delta$ reconhecem patógenos comumente encontrados na superfície epitelial; no entanto, nem a especificidade nem a função dessas células T estão bem estabelecidas. Outra subpopulação de células T, representando menos que 5% das células do total de todas as células T, expressa marcadores de células *natural killer* e são denominadas células T *natural killer* (células NK-T). As células NK-T expressam TCR $\alpha\beta$, mas elas reconhecem antígenos de lipídios apresentados por moléculas não polimórficas semelhantes ao MHC. As funções das células NK-T não são ainda bem compreendidas.

O TCR reconhece antígenos, mas como as Ig de membrana das células B, é incapaz de transmitir sinais para a célula T sozinha. Associado ao TCR há um complexo de proteínas, chamado de proteínas CD3 e ζ , que formam o complexo TCR ([Fig. 4-1](#)). As cadeias CD3 e ζ transmitem alguns dos sinais que são iniciados quando o TCR reconhece o antígeno. Além disso, a ativação da célula T requer o engajamento de moléculas correceptoras, CD4 ou CD8, que reconhecem as porções não polimórficas das moléculas de MHC e também transmitem sinais de ativação. As funções dessas proteínas associadas ao TCR e correceptores serão discutidas no [Capítulo 5](#).

O reconhecimento do antígeno é semelhante para os receptores de linfócitos B e T, mas também difere em aspectos importantes ([Fig. 4-8](#)). Anticorpos podem ligar-se com muitos tipos diferentes de estruturas químicas, normalmente com alta afinidade, razão pela qual os anticorpos podem ligar-se a e neutralizar diferentes microrganismos e toxinas que podem estar presentes em baixas concentrações na circulação. Os TCR reconhecem somente complexos MHC-peptídeo e ligam-se a estes com uma afinidade relativamente baixa, o que pode ser a razão pela qual a ligação das células T às APC tem de ser fortalecida pelas assim chamadas moléculas acessórias ([Cap. 5](#)). A estrutura tridimensional do TCR é muito semelhante à da região Fab de uma molécula de Ig. Ao contrário dos anticorpos, ambas as cadeias do TCR são ancoradas na membrana plasmática, e os TCR não são produzidos na forma secretada e não passam pela troca de classe ou maturação da afinidade durante a vida de um clone de célula T.

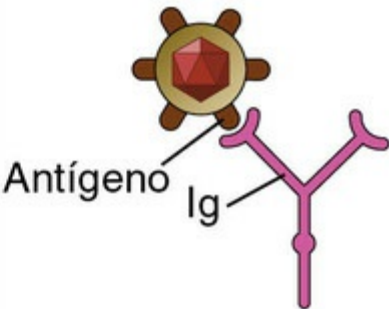
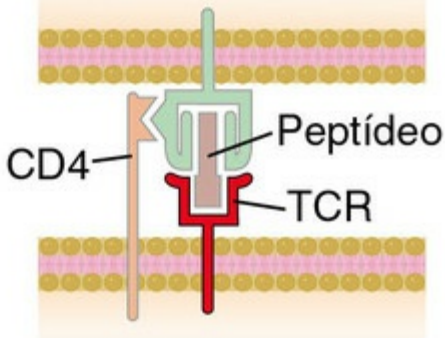
Característica	Molécula ligada a antígenos	
	Imunoglobulina (Ig)	Receptor da célula T (TCR)
		
Ligação antigênica	Composta por três CDR em V_H e três CRD em V_L	Composta por três CDR em $V\alpha$ e três CDR em $V\beta$
Mudanças nas regiões constantes	Troca da classe de cadeia pesada e mudança da membrana para a Ig secretora	Nenhum
Afinidade da ligação antigênica	K_d 10^{-7} - 10^{-11} M; a afinidade média de Ig aumenta a duração da resposta imune	K_d 10^{-5} - 10^{-7} M; nenhuma mudança durante as respostas imunes
Na frequência e fora da frequência	Na frequência rápida, fora da frequência variável	Na frequência lenta, fora da frequência lenta

FIGURA 4-8 Características do reconhecimento antigênico por imunoglobulinas e receptores de antígenos das células T. Esta tabela resume as semelhanças e as diferenças importantes das moléculas de Ig e TCR, os receptores de antígenos dos linfócitos B e T, respectivamente.

Desenvolvimento dos repertórios imunológicos

Agora que discutimos a estrutura dos receptores de antígenos dos linfócitos B e T e como esses receptores reconhecem os antígenos, a próxima questão é como a enorme diversidade desses receptores é produzida. Como previsto na teoria da seleção clonal, existem muitos clones de linfócitos com especificidades distintas, talvez mais que 10^9 , e esses clones surgem antes do encontro com o antígeno. Não há genes suficientes no genoma humano para que cada possível receptor seja

codificado por um gene diferente. De fato, o sistema imune desenvolveu mecanismos para gerar receptores antigênicos de um número limitado de genes herdados, e a geração da diversidade dos receptores está intimamente ligada ao processo de maturação dos linfócitos B e T.

Desenvolvimento Precoce dos Linfócitos

O desenvolvimento dos linfócitos a partir de células-tronco da medula óssea envolve compromisso de progenitores hematopoiéticos para a linhagem celular B ou T, a proliferação destas células progenitoras, o rearranjo e a expressão de genes de receptores antigênicos, e eventos de seleção para identificar e expandir as células que expressam os receptores antigênicos potencialmente úteis (Fig. 4-9). Tais eventos são comuns aos linfócitos B e T, a despeito de a maturação dos linfócitos B ocorrer na medula óssea e a maturação dos linfócitos T ocorrer no timo. Cada um dos processos que ocorrem durante a maturação dos linfócitos tem um papel especial na geração do repertório imune.

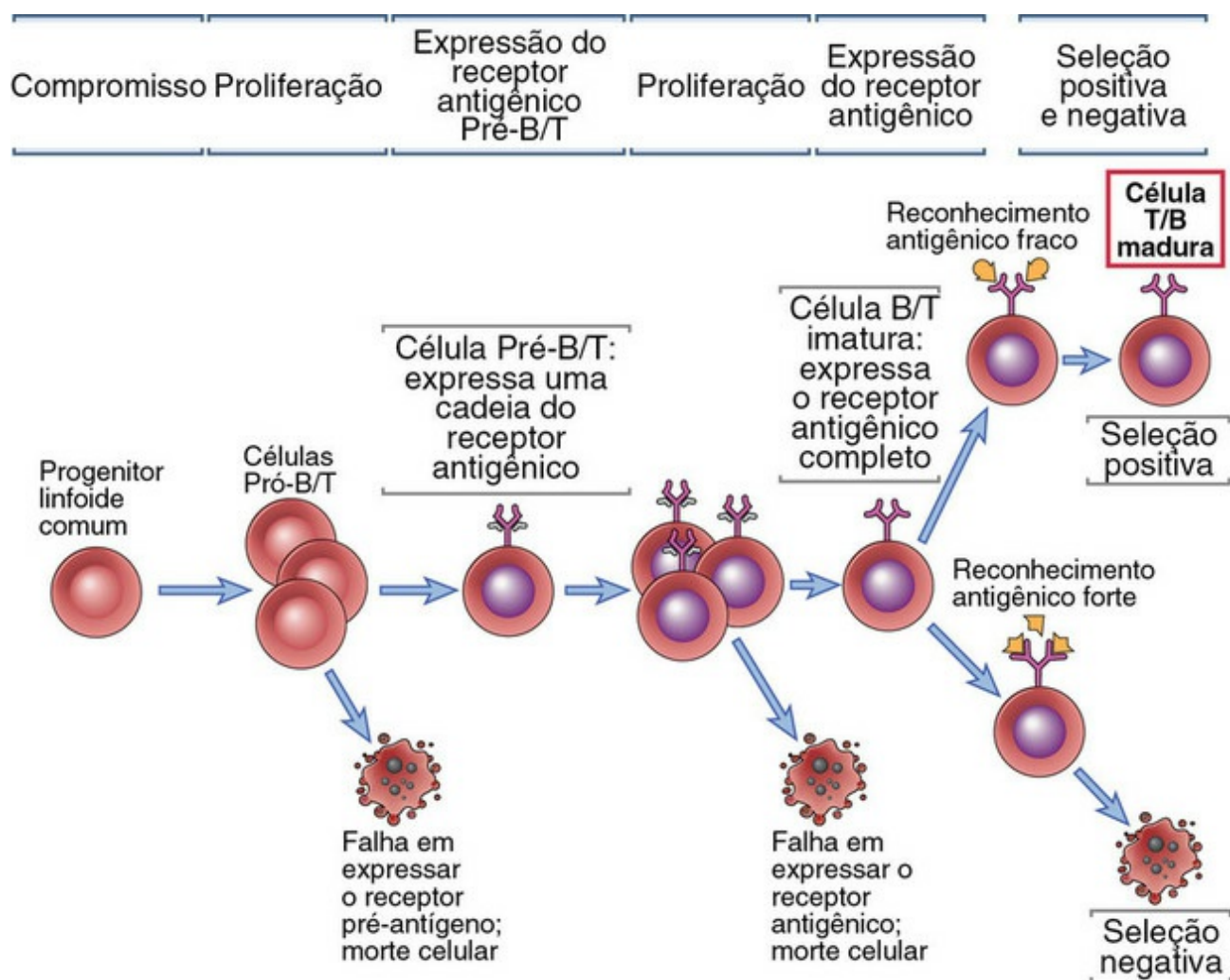


FIGURA 4-9 Estágios da maturação de linfócitos.

Durante a maturação, linfócitos B e T passam por ciclos de proliferação e expressão de proteínas dos receptores de antígenos por recombinação gênica. Células que falham na expressão dos receptores intactos funcionais morrem por apoptose, pois elas não recebem os sinais necessários para a sobrevivência. No fim do processo, as células passam pela seleção positiva e negativa. Os linfócitos apresentados podem ser B ou T.

O comprometimento da célula B ou das linhagens celulares T está associado a alterações nos progenitores linfóides comuns da medula óssea. Estas alterações incluem a ativação de vários fatores de transcrição específicos da linhagem e acessibilidade aumentada dos genes de Ig e TCR para a maquinaria de recombinação genética, descrita posteriormente.

Linfócitos imaturos passam por uma proliferação em vários estágios durante sua maturação. A proliferação dos linfócitos em desenvolvimento é necessária para garantir que um número adequado de células esteja disponível para expressar receptores de antígenos funcionais e maturem em linfócitos funcionalmente competentes. A proliferação e a sobrevivência dos precursores iniciais dos linfócitos são estimuladas principalmente por um fator de crescimento, a interleucina-7 (IL-7), que é produzida pelas células estromais da medula óssea e do timo. A IL-7 mantém e expande o número de progenitores dos linfócitos (principalmente progenitores de células T em humanos, e precursores de células B e T em camundongos) antes de eles expressarem receptores de antígenos, gerando assim um grande grupo de células nas quais diversos

receptores de antígenos podem ser produzidos. Ainda, maior expansão proliferativa das linhagens celulares B e T ocorre após os linfócitos em desenvolvimento concluírem o rearranjo dos primeiros genes do receptor antígeno e criarem um receptor de pré-antígeno. Este passo é um ponto de verificação da qualidade no desenvolvimento dos linfócitos que garante a preservação de células com receptores funcionais.

Os receptores de antígenos são codificados por vários segmentos gênicos que são separados uns dos outros na linhagem germinativa e se recombina durante a maturação dos linfócitos. A diversidade é gerada durante o processo de recombinação, principalmente pela variação na sequência de nucleotídeos nos locais da recombinação. A expressão de receptores de antígenos diversos é o evento central da maturação dos linfócitos, e está descrita na próxima seção.

Os linfócitos são selecionados em vários estágios durante o processo de maturação, de modo a preservar sua capacidade funcional. A seleção é baseada na expressão dos componentes intactos dos receptores de antígenos e como eles são reconhecidos. Conforme será discutido posteriormente, muitas tentativas para gerar receptores antigênicos falharam por causa de erros durante o processo de recombinação de genes. Portanto, pontos de verificação são necessários para que somente as células com receptores antigênicos intactos e funcionais sejam selecionadas para sobreviver e proliferar. Pré-linfócitos e linfócitos imaturos que falham na expressão de receptores de antígenos morrem por apoptose (Fig. 4-9). Células T imaturas são selecionadas para reconhecer as moléculas de MHC próprias no timo. Este processo, chamado de **seleção positiva**, assegura que as células completem a maturação e sejam capazes de reconhecer antígenos indicados pelas mesmas moléculas MHC nas APC (que são as únicas moléculas de MHC que estas células podem encontrar normalmente). Células B ou T fortemente autorreativas são eliminadas para evitar o desenvolvimento de respostas autoimunes; este processo é chamado de **seleção negativa**.

Os processos de maturação e seleção de linfócitos B e T compartilham algumas características importantes, mas diferem em muitos aspectos. Começamos com o evento central que é comum a ambas as linhagens: a recombinação e a expressão de genes de receptores antigênicos.

Produção de Receptores de Antígenos Diversos

A formação de genes funcionais que codificam os receptores antigênicos de linfócitos B e T é iniciada pela recombinação somática dos segmentos de genes que codificam para as regiões variáveis dos receptores, e a diversidade é gerada durante esse processo. As células-tronco hematopoiéticas da medula óssea e os progenitores linfoides iniciais contêm genes de Ig e TCR na sua configuração herdada ou na linhagem germinativa. Nessa configuração, os *loci* da cadeia pesada e da cadeia leve da Ig e os *loci* das cadeias α e β do TCR contêm múltiplos genes de regiões variáveis (V), numerados até algumas centenas, e um ou alguns genes de regiões constantes (C) (Fig. 4-10). Entre os genes V e C existem grupos

de várias sequências de codificação curtas, chamadas de segmentos gênicos de diversidade (D) e de junção (J). (Todos os *loci* de receptores de antígenos contêm genes V, J e C, mas somente as cadeias pesadas de Ig e os *loci* β do TCR também contêm segmentos gênicos D.) O comprometimento do progenitor do linfócito para tornar-se um linfócito B está associado à recombinação de um segmento gênico aleatoriamente selecionado no *locus* das cadeias pesadas de Ig – primeiro um segmento genético D com um J, seguido pelo rearranjo de um segmento V fundido com o elemento D-J (Fig. 4-11). Assim, o comprometimento da célula B imatura agora possui um éxon recombinado VDJ no *locus* da cadeia pesada. Este gene é transcrito, e na transcrição primária, o éxon VDJ é unido aos éxons da região C da cadeia μ , a maioria da região 5' C, para formar um RNA mensageiro (mRNA) μ completo. O mRNA μ é traduzido de modo a originar a cadeia pesada μ , que é a primeira proteína de Ig sintetizada durante a maturação da célula B. Essencialmente, a mesma sequência de recombinação de DNA e o *splicing* do RNA levam à produção de uma cadeia leve em células B, com exceção dos *loci* de cadeia leve que necessitam de segmentos D, portanto, um éxon da região V se recombina diretamente com um segmento J. O rearranjo da cadeia TCR α e dos genes da cadeia β em linfócitos T é semelhante àquele das cadeias Ig L e H, respectivamente.

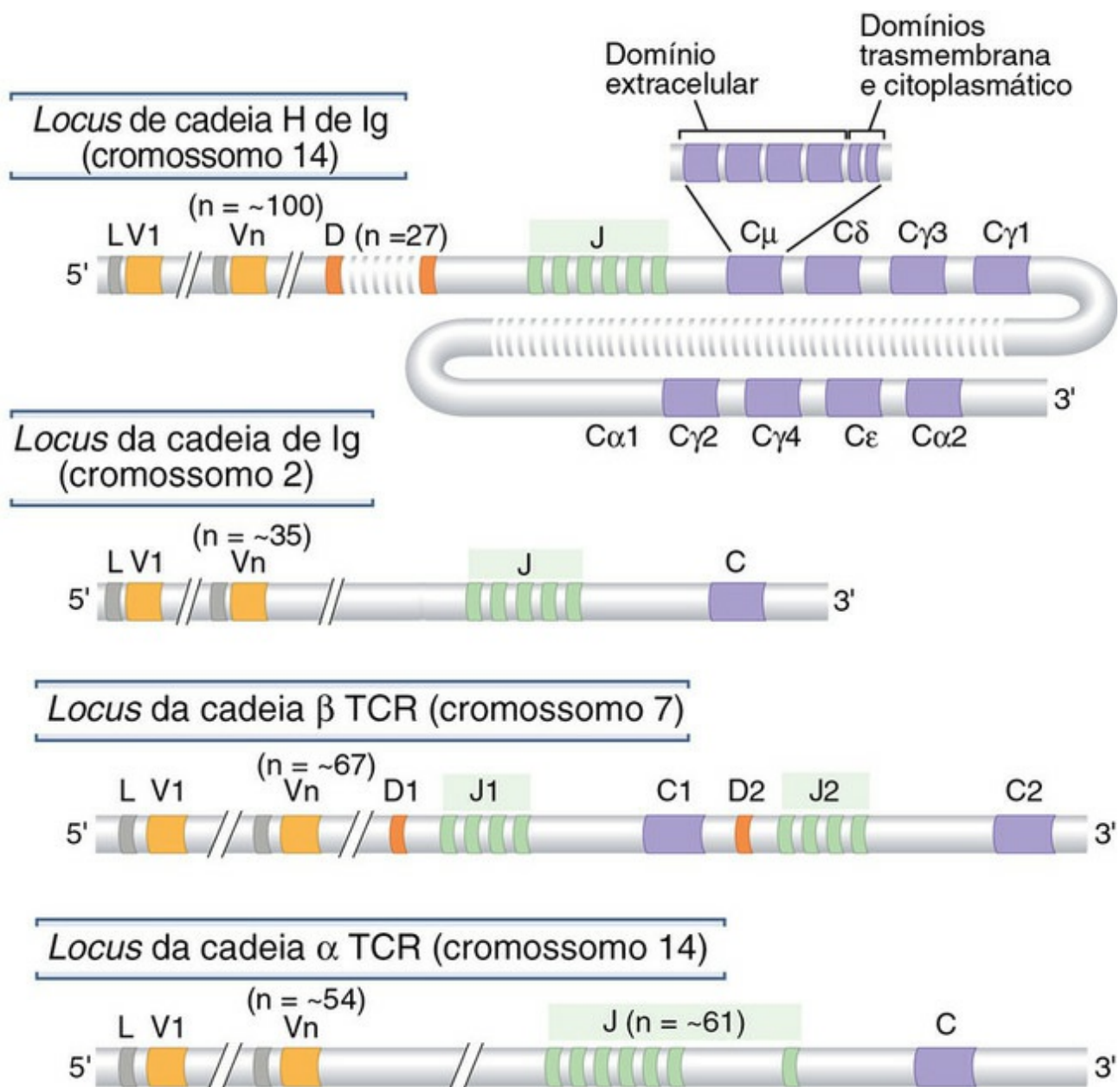


FIGURA 4-10 A organização dos *loci* do receptor de antígenos na linhagem germinativa.

Na linhagem germinativa, os *loci* dos genes do receptor de antígenos que foram herdados contêm segmentos codificadores (éxons, mostrados aqui como blocos coloridos de diversos tamanhos) que estão separados por segmentos que não se expressam (íntrons, mostrados aqui na forma de secções cinza). Cada região constante (C) da cadeia pesada das Ig e da região C do receptor de célula T (TCR) consiste em múltiplos éxons que codificam os domínios das regiões C; a organização do éxon C μ no *locus* da cadeia pesada das Ig é usada como exemplo. Os diagramas mostram os *loci* do receptor de antígenos dos seres humanos; a organização básica é a mesma em todas as espécies, mas a ordem exata e o número de genes podem variar. O tamanho dos segmentos e a distância entre eles não estão na escala real. D, diversidade; J, junção; L, sequência-líder (uma pequena extensão de nucleotídios que guia as proteínas através do retículo endoplasmático, sendo clivada das proteínas maduras); V, variável.

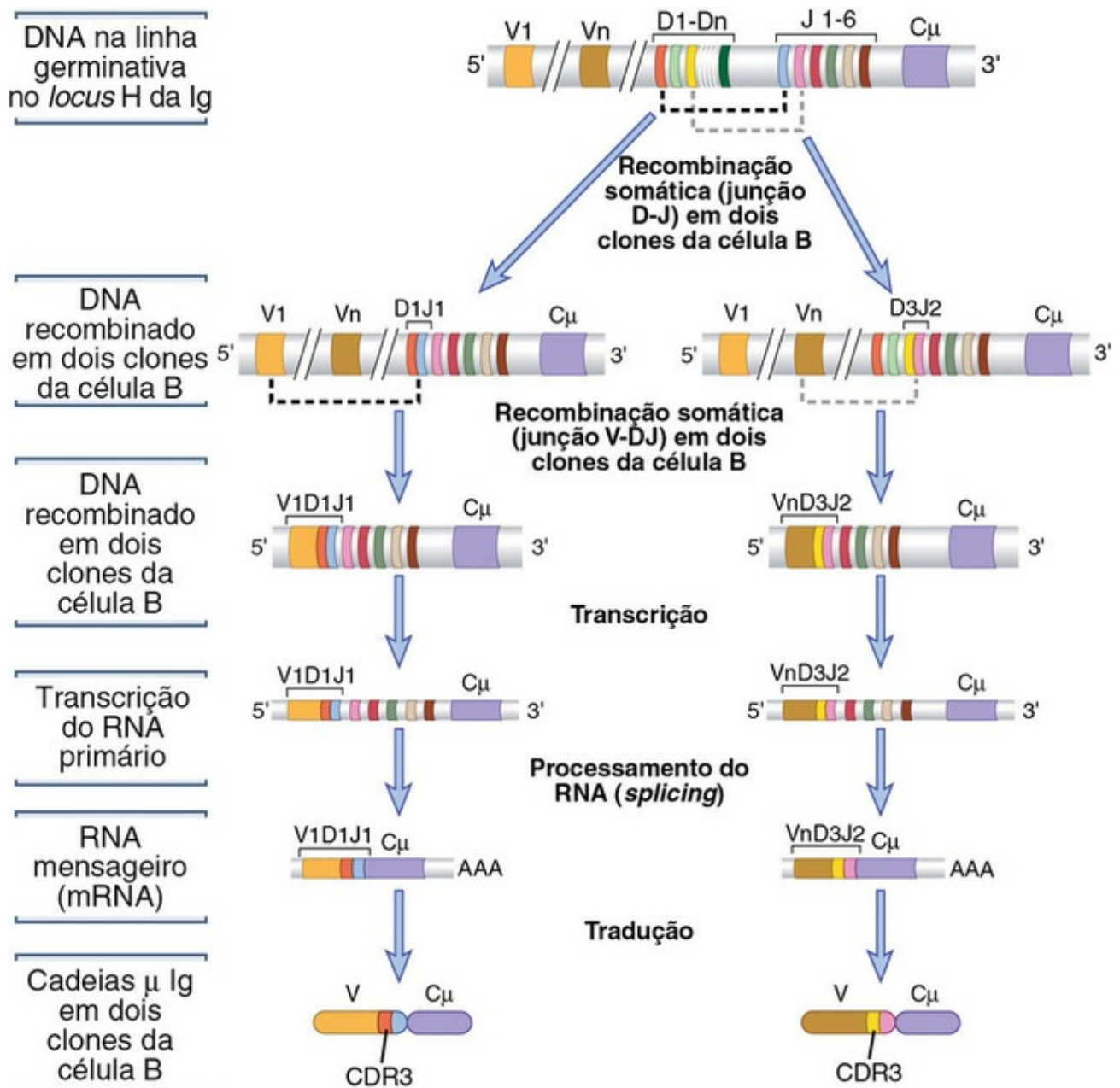


FIGURA 4-11 Recombinação e expressão dos genes de imunoglobulina (Ig). A expressão de uma cadeia pesada de imunoglobulina envolve dois eventos de recombinação gênica (junção de D-J, seguida pela junção de uma região V ao complexo DJ, com a deleção e a perda dos segmentos gênicos intermediários). O gene recombinado é transcrito, e o segmento VDJ passa pela edição (*splicing*) para a primeira cadeia pesada de RNA (que é μ), para dar origem ao mRNA μ . O mRNA é traduzido de modo a produzir a proteína da cadeia pesada μ . A recombinação de outros genes de receptores de antígenos, isto é, a cadeia leve da Ig e as cadeias α e β do receptor de célula T (TCR), segue essencialmente a mesma sequência; exceto nos *loci* em que o segmento D não faz parte (cadeia leve de Ig e TCR α), um gene V recombina-se diretamente com o segmento gênico J.

A recombinação somática de segmentos genéticos V e J, ou de V, D e J, é mediada por uma enzima linfóide-específica, recombinase VDJ, e enzimas adicionais, a maioria das quais não são linfócito-específicas e estão envolvidas nas quebras no DNA de dupla-hélice. A recombinase VDJ é constituída pelas proteínas do gene de ativação da recombinase 1 e 2 (RAG-2 e RAG-1). Ela reconhece sequências de DNA que flanqueiam todo o receptor de antígeno e os

segmentos genéticos V, D, J. Como resultado desse reconhecimento, a recombinase liga dois segmentos gênicos Ig ou TCR próximos e juntos e cliva o DNA em lugares específicos. As falhas do DNA são reparadas pelas ligases, produzindo um éxon recombinado completo VJ ou VDJ sem intervir nos segmentos do DNA (Fig. 4-11). A recombinase VDJ é expressa somente em linfócitos B e T imaturos. Embora a mesma enzima possa mediar a recombinação de todos os genes de Ig e TCR, os genes das cadeias pesadas e leves são expressos somente em células B, e os genes das cadeias α e β são reajustados e expressos somente em células T. A especificidade da linhagem de rearranjo do gene receptor parece estar associada à expressão de fatores de transcrição específicos da linhagem.

A diversidade dos receptores de antígenos é produzida pelo uso de diferentes combinações de segmentos gênicos V, D e J em diferentes clones de linfócitos (denominadas diversidade combinatória) e também por meio de alterações na sequência de nucleotídeos inseridas nas junções dos segmentos gênicos recombinados V, D e J (chamadas de diversidade juncional) (Fig. 4-12). A diversidade combinatória é limitada pelo número disponível de segmentos gênicos V, D e J, mas a diversidade juncional é quase ilimitada. Essa diversidade juncional é produzida por três tipos de alterações na sequência, cada um dos quais gera mais sequências que aquelas presentes na linhagem germinativa. Em primeiro lugar, exonucleases podem remover nucleotídeos a partir de segmentos genéticos V, D, J nos locais de recombinação. Segundo, uma enzima linfócito-específica denominada desoxirribonucleotidil transferase terminal (TdT) catalisa a adição aleatória desses nucleotídeos que não são parte da linhagem germinativa para as junções entre os segmentos V e D e os segmentos D e J, formando as chamadas regiões N. Terceiro, durante um estágio intermediário do processo de recombinação V(D)J, antes de as falhas do DNA serem reparadas, pode ser gerada maior acessibilidade das sequências de DNA que são então preenchidas, formando “nucleotídeos-P”, introduzindo ainda mais variabilidade nesses sítios de recombinação.

	Imunoglobulina		Receptor da célula T	
	Cadeia pesada	κ	α	β
Números de segmentos do gene V	~100	35	54	67
Números da diversidade (D) de segmentos do gene	27	0	0	2
Números da junção (J) de segmentos do gene	6	5	61	4

Mecanismo

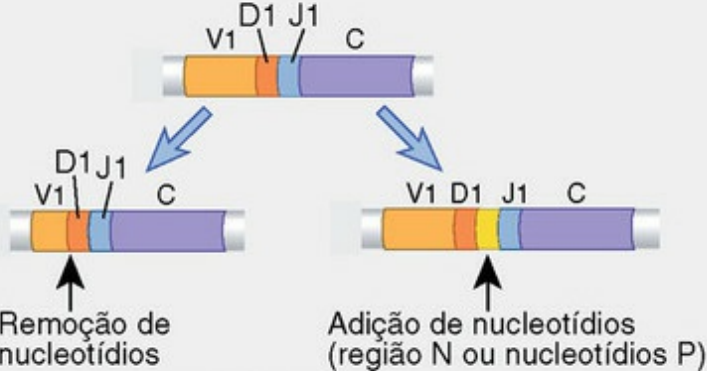
Diversidade combinatorial	
Número de possíveis combinações V-(D)-J	Ig: $\sim 10^6$ TCR: $\sim 3 \times 10^6$
Diversidade juncional:	
Repertório potencial total com diversidade juncional	Ig: $\sim 10^{11}$ TCR: $\sim 10^{16}$

FIGURA 4-12 Mecanismos de diversidade dos receptores de antígeno. A diversidade de imunoglobulinas (Ig) e receptores de células T é produzida pela combinação aleatória dos segmentos gênicos V, D e J, que são limitados pelo número desses segmentos e pela remoção e adição de nucleotídeos às junções V-J ou V-D-J, que são quase sempre ilimitadas. A diversidade juncional aumenta as variações nas regiões CDR3 de proteínas do receptor de antígeno, uma vez que CDR3 é o local de recombinação de VJ e VDJ. São apresentadas as contribuições estimadas desses mecanismos para o tamanho potencial do repertório dos receptores de células B e T maduras. Além disso, a diversidade é aumentada pela capacidade de diferentes cadeias pesadas e leves de Ig, ou diferentes cadeias α e β do TCR, estando associada a diferentes células, formando diferentes receptores (não mostrado). Embora o limite superior do número de proteínas de imunoglobulina (Ig) e receptor da célula T (TCR) que podem ser expressas seja muito grande, isso pode ser estimado para cada conteúdo individual na ordem de somente 10^7 clones de células B e T, com especificidades e receptores distintos; em outras palavras, somente uma fração do repertório potencial pode ser expressa realmente.

Como resultado desses mecanismos, a sequência de nucleotídeos no sítio da recombinação V(D)J ou as moléculas de TCR criadas por um clone de linfócito diferem da sequência no sítio de V(D)J do anticorpo ou das moléculas de TCR gerados por qualquer outro clone. Essas junções e os segmentos D e J codificam os aminoácidos da região CDR3, que foi mencionada como sendo a mais variável das CDR e a mais importante para o reconhecimento de antígenos. Assim, a diversidade juncional maximiza a variabilidade de anticorpos e TCR nas regiões que ligam os antígenos. No processo de criação da diversidade juncional podem ser produzidas sequências genéticas que não podem codificar proteínas e, dessa forma, não são funcionais. Este é o preço que o sistema imune paga pela geração da diversidade extrema. O risco de produzir genes não funcionais é também a razão pela qual o processo de maturação dos linfócitos contém pontos de controle nos quais apenas as células com receptores úteis são selecionadas para sobreviver.

Maturação e Seleção dos Linfócitos B

A maturação dos linfócitos B ocorre principalmente na medula óssea (Fig. 4-13). Os progenitores comprometidos com a linhagem de células B proliferam, dando origem a um grande número de precursores de linfócitos B, chamados de **células pró-B**. Estas células começam a rearranjar genes de Ig, inicialmente no *locus* de cadeia pesada. As células que fazem rearranjos VDJ produtivos no *locus* de cadeia pesada de Ig desenvolvem **células pré-B**, definidas pela presença da proteína de cadeia pesada de Ig μ , principalmente o citoplasma. Algumas das proteínas μ são expressas na superfície das células associadas a duas outras proteínas invariáveis, denominadas cadeia leve sub-rogada, pois são semelhantes às cadeias leves e estão associadas a uma cadeia pesada. A cadeia μ e a cadeia leve sub-rogada associam-se a moléculas de sinalização $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ para formar o complexo receptor da célula pré-B (pré-BCR). O pré-BCR montado fornece sinais que promovem a sobrevivência e a proliferação das células da linhagem B que realizam um rearranjo produtivo no *locus* Ig da cadeia H. Este é o primeiro ponto de controle do desenvolvimento das células B, onde todas as células pré-B que expressam uma cadeia pesada μ funcional são selecionadas e expandidas (um componente essencial para o pré-BCR e BCR). As pré-células B que realizam rearranjos fora da estrutura (não produtivos) no *locus* de cadeia pesada não conseguem criar a proteína μ , não podem expressar um pré-BCR ou receber sinais de pré-BCR e morrem por morte celular programada (apoptose).

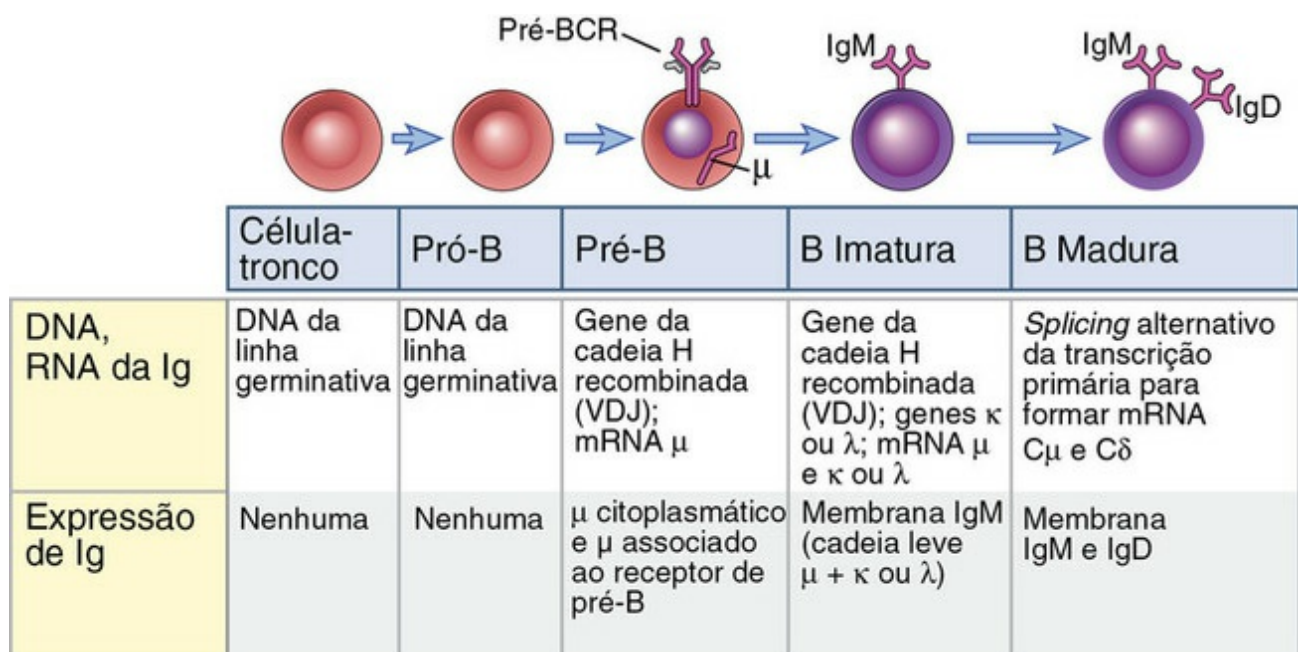


FIGURA 4-13 Estágios de maturação e seleção dos linfócitos B.

A maturação dos linfócitos B segue estágios sequenciais, cada um dos quais caracterizado por alterações particulares na expressão gênica de imunoglobulina (Ig) e no padrão na expressão de proteínas de Ig. A falha da expressão funcional nos estágios de células pró-B e pré-B (cadeia pesada e cadeia leve de Ig, respectivamente) resulta na morte das células pela ativação da via de apoptose. O pré-BCR consiste em uma proteína associada a uma membrana Ig μ ligada a duas outras proteínas chamadas substitutos de cadeias leves, porque podem tomar o lugar da cadeia leve de uma molécula completa de Ig. BCR, receptor de célula B.

O complexo pré-BCR também sinaliza o processo de fechamento da recombinação dos genes da cadeia pesada da Ig no segundo cromossomo, pois cada célula B pode expressar uma cadeia pesada Ig de somente um dos alelos parentais herdados. Esse processo é chamado de **exclusão alélica**, e assegura que cada célula possa expressar receptores de uma única especificidade. O pré-BCR também desencadeia a recombinação do *locus* da cadeia leve de Ig κ e a cadeia leve λ é produzida somente se o *locus* da cadeia κ recombinado falhar em expressar uma proteína funcional ou se a cadeia κ gerar um receptor autorreativo potencialmente prejudicial e que deve ser eliminado, pelo processo chamado de edição do receptor (Cap. 9). Qualquer uma das cadeias leves que for produzida e for funcional é associada à cadeia μ para formar o receptor de antígeno completo IgM associado à membrana. Esse receptor novamente transmite sinais que promovem sobrevivência, preservando as células que expressam receptores de antígenos completos, o segundo ponto de controle durante a maturação. Sinais dos receptores de antígeno também finalizam a produção da enzima recombinase e a posterior recombinação dos *loci* da cadeia leve que não passaram pela recombinação. Como resultado, cada célula B produz uma cadeia leve κ ou λ de um dos genes alelos parentais. A presença de dois grupos de genes de cadeia leve simplesmente aumenta a chance de sucesso da recombinação gênica e da expressão do receptor.

O linfócito B expressando IgM é uma **célula imatura B**. Posteriormente, a

maturação pode ocorrer na medula óssea ou após a célula deixar a medula óssea e entrar no baço. O estágio de maturação final envolve a coexpressão da IgD juntamente com a IgM, que ocorre porque em qualquer célula B, o gene éxon VDJ recombinado da cadeia pesada pode ser editado em éxons C μ ou éxons C δ , dando origem a um mRNA μ ou δ , respectivamente. Sabemos que a capacidade de o linfócito B responder a antígenos desenvolve-se juntamente com a coexpressão de IgM e IgD, mas a razão pela qual ambas as classes de receptor são necessárias não é conhecida. A célula IgM⁺IgD⁺ é a **célula B madura**, capaz de responder aos antígenos nos tecidos linfoides periféricos.

O repertório de células B também é formado pela seleção negativa. Neste processo, se uma célula imatura B liga-se um antígeno multivalente na medula óssea com elevada afinidade, pode reativar a enzima recombinase VDJ, submetendo-se a uma recombinação V-J da cadeia leve adicional, gerando uma cadeia leve diferente, e, assim, alterando a especificidade do receptor de antígenos, um processo chamado de edição do receptor. Os antígenos mais comumente encontrados na medula óssea são antígenos próprios que são abundantemente expressos por todo o corpo (*i.e.*, são ubíquos), como as proteínas do sangue e as moléculas de membrana comuns a todas as células. A seleção negativa também pode envolver a eliminação de células B autorreativas. A seleção negativa elimina as células potencialmente perigosas que podem reconhecer e reagir contra antígenos próprios ubíquos.

O processo de recombinação de genes de Ig é aleatório e não pode ser inerentemente inclinado para reconhecimento de microrganismos. No entanto, os receptores produzidos são capazes de reconhecer os antígenos de vários micróbios que o sistema imunológico deve combater. O repertório de linfócitos B provavelmente é gerado aleatoriamente, selecionado positivamente pela expressão de receptores intactos e selecionado negativamente pelo forte reconhecimento de antígenos próprios. O que resta após esses processos de seleção é uma grande coleção de células B maduras, que por acaso incluem algumas que são capazes de reconhecer praticamente qualquer antígeno microbiano que possa ser encontrado.

A maioria das células B maduras é chamada de células B foliculares, porque são encontradas dentro de linfonodos e folículos do baço. As células da zona marginal B, que são encontradas nas margens dos folículos do baço, desenvolvem-se a partir dos mesmos progenitores (pró-células B) como as células B foliculares. Os linfócitos B-1, uma população distinta encontrada em órgãos linfoides e na cavidade peritoneal, podem-se desenvolver mais cedo e a partir de diferentes precursores. A participação desses subgrupos de célula B na imunidade humoral é descrita no [Capítulo 7](#).

Maturação e Seleção dos Linfócitos T

O processo de maturação de linfócitos T possui características únicas, que estão primariamente relacionadas com a especificidade de diferentes subgrupos de

células T para peptídeos apresentados por diferentes classes de moléculas de MHC. Os progenitores de células T migram da medula óssea para o timo, onde ocorre todo o processo de maturação (Fig. 4-14). A maioria dos progenitores imaturos é chamada de **pró-células T** ou **células T duplo-negativas** (ou timócitos duplo-negativos), porque eles não expressam CD4 ou CD8. Essas células se expandem em número principalmente sob a influência da IL-7 produzida no timo. A recombinação do gene TCR β , mediada pela recombinase VDJ, ocorre em algumas destas células duplo-negativas. (As células $\gamma\delta$ passam por uma recombinação similar envolvendo os *loci* do TCR γ e δ , mas elas são uma linhagem distinta, e não serão discutidas posteriormente). Se a recombinação VDJ for bem-sucedida em um dos dois genes herdados e uma proteína da cadeia TCR β for sintetizada, está é expressa na superfície associada a uma proteína invariante chamada pré-T α , para formar o complexo pré-TCR de **células pré-T**. Se a recombinação em um dos dois *loci* herdados não for bem-sucedida, a recombinação irá ocorrer em outro local. Se a cadeia TCR β completa não é produzida em uma célula pré-T, esta célula morre. O complexo pré-TCR fornece sinais intracelulares, pois é montado semelhantemente aos sinais do complexo pré-BCR no desenvolvimento de células B. Esses sinais promovem a sobrevivência, a proliferação e a recombinação do gene da cadeia α do TCR e inibe a recombinação VDJ no segundo *locus* da cadeia β do TCR (exclusão alélica). A falha na expressão da cadeia α e do TCR completo novamente resulta na morte da célula. As células sobreviventes expressam os $\alpha\beta$ e TCR completos e ambos os correceptores CD4 e CD8, e essas células são chamadas de **células T duplo-positivas** (ou timócitos duplo-positivos).

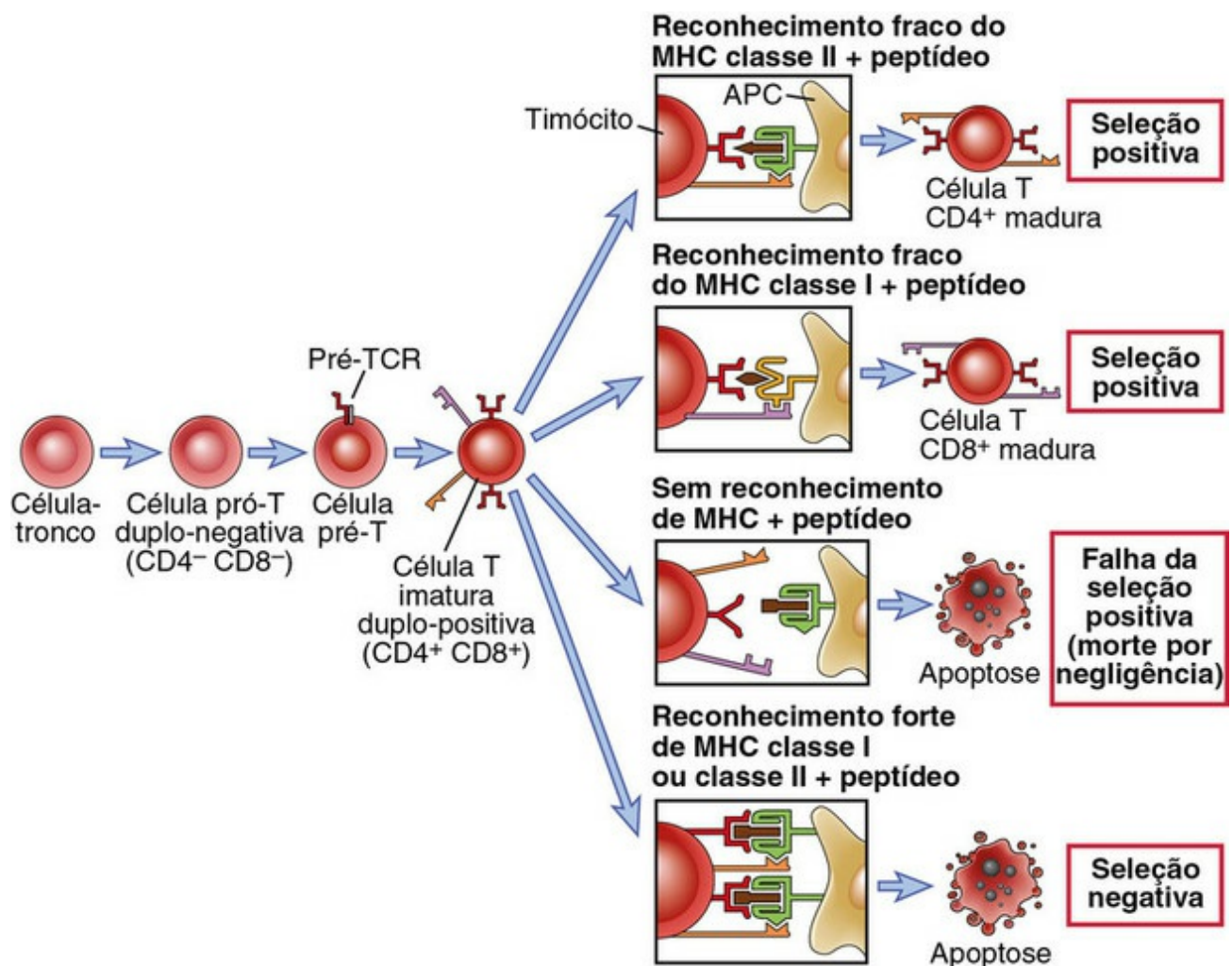


FIGURA 4-14 Etapas no amadurecimento e na seleção dos linfócitos T restritos pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

A maturação dos linfócitos T no timo tem etapas sequenciais normalmente definidas pela expressão de correceptores CD4 e CD8. A cadeia β do TCR é a primeira a se expressar no estágio de pré-célula T duplamente negativa, enquanto o TCR completo se expressa nas células duplamente positivas. O pré-TCR consiste na cadeia β do TCR associada a uma proteína chamada pré- α . O amadurecimento culmina no desenvolvimento de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ único-positivas. De modo semelhante ao que ocorre com as células B, a incapacidade de expressar receptores antigênicos em qualquer estágio leva à morte das células por apoptose.

Diferentes clones de células T duplo-positivas expressam diferentes $\alpha\beta$ TCR. Se o TCR de uma célula T reconhece uma molécula de MHC no timo, que deve ser uma molécula do MHC próprio apresentando um peptídeo próprio, e se a interação é de afinidade baixa ou moderada, essa célula é selecionada para sobreviver. As células T que não reconhecem uma molécula de MHC no timo morrem por apoptose; essas células T não são funcionais, porque são incapazes de reconhecer um antígeno apresentado pelo MHC associado à célula naquele indivíduo. Essa preservação das células T restritas ao MHC próprio (*i.e.*, funcional) é o processo de **seleção positiva**. Durante esse processo, as células T cujos TCR reconhecem o complexo peptídeo-MHC classe I preservam a expressão do CD8, o correceptor que se liga ao MHC classe I, e perdem a expressão de CD4, o correceptor específico para as moléculas de MHC classe II. Inversamente, se

uma célula T reconhece o complexo peptídeo-MHC classe II, essa célula mantém a expressão de CD4 e perde a expressão de CD8. Assim, aquelas células T que emergem são **células T único-positivas** (ou timócitos único-positivos), que podem ser CD8⁺ restritas ao MHC classe I ou CD4⁺ restritas ao MHC classe II. Durante a seleção positiva, as células T também passam a ser funcionalmente segregadas: as células T CD8⁺ positivas são capazes de tornarem-se CTL após a ativação, e as células CD4⁺ positivas são células auxiliares.

As células T imaturas duplo-positivas cujos receptores reconhecem fortemente o complexo peptídeo-MHC no timo passam por apoptose. Esse é o processo de **seleção negativa**, e serve para eliminar os linfócitos T que poderiam reagir de maneira perigosa contra proteínas próprias que estão presentes no timo. Algumas dessas proteínas próprias estão presentes no corpo, e outras são proteínas teciduais expressas em células epiteliais tímicas por mecanismos especiais, como discutido no [Capítulo 9](#), no contexto da tolerância própria. Pode parecer surpreendente que tanto a seleção positiva quanto a seleção negativa sejam mediadas pelo mesmo grupo de complexos peptídeo-MHC próprio no timo. (Note que o timo pode conter moléculas de MHC e peptídeos próprios; peptídeos microbianos são concentrados nos tecidos linfoides periféricos e tendem a não entrar no timo.) A explanação provável para esses resultados distintos é que se o receptor de antígeno de uma célula T reconhece um complexo peptídeo-MHC próprio com uma baixa avides, o resultado é a seleção positiva, mas o reconhecimento de alta avides leva à seleção negativa. O reconhecimento de alta avides ocorre se a célula T que expressa um TCR tem uma afinidade elevada com o autopeptídeo e se o próprio peptídeo está presente no timo em uma concentração maior do que os peptídeos selecionados positivamente. Se uma célula T puder amadurecer, o reconhecimento de antígenos pode levar a respostas imunes perigosas contra um antígeno próprio, de modo que a célula T deve ser eliminada.

Como acontece com as células B, a capacidade das células T de reconhecer antígenos estranhos depende da geração de um repertório muito diverso de receptores antigênicos clonais. As células T que reconhecem fracamente antígenos próprios no timo podem reconhecer fortemente e responder a antígenos microbianos estranhos na periferia.

Resumo

- ✱ No sistema imunológico adaptativo as moléculas responsáveis pelo reconhecimento específico de antígenos são os anticorpos e os receptores de antígenos das células T.
- ✱ Anticorpos (também chamados de imunoglobulinas) podem ser produzidos como receptores de membrana dos linfócitos B e como proteínas secretadas pelas células B estimuladas por antígenos que tenham se diferenciado em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Os anticorpos secretados são

moléculas efetoras da imunidade humoral, capazes de neutralizar microrganismos e toxinas microbianas e eliminá-los pela ativação de vários mecanismos efetores.

- ✱ Os receptores das células T (TCR) são receptores de membrana e não são secretados.
- ✱ A estrutura central dos anticorpos consiste em duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas, formando um complexo ligado por pontes dissulfeto. Cada cadeia consiste em uma região variável (V), que é a porção que reconhece o antígeno, e uma região constante (C), que promove estabilidade estrutural e, em cadeias pesadas, realiza as funções efetoras dos anticorpos. A região V de uma cadeia pesada e de uma cadeia leve em conjunto forma o local de ligação ao antígeno, e, assim, a estrutura do núcleo tem dois locais idênticos de ligação ao antígeno.
- ✱ Os receptores da célula T consistem em uma cadeia α e uma cadeia β . Cada cadeia contém uma região V e uma região C, e ambas as cadeias participam do reconhecimento de antígenos, que para a maioria das células T, são peptídeos apresentados por moléculas de MHC.
- ✱ As regiões V das moléculas de imunoglobulina (Ig) e TCR contêm segmentos hipervariáveis, também chamados de regiões determinantes da complementaridade (CDR), que são as regiões de contato com os antígenos.
- ✱ Os genes que codificam os receptores de antígenos consistem em múltiplos segmentos gênicos que são separados na linhagem germinativa e são agrupados durante a maturação dos linfócitos. Nas células B, os segmentos gênicos das Ig passam pela recombinação e tornam-se células maduras na medula óssea, e nas células T os segmentos gênicos do TCR se recombina durante a sua maturação no timo.
- ✱ Receptores de especificidades diferentes são gerados em parte pelas diferentes combinações dos segmentos gênicos V, D e J. O processo de recombinação introduz variabilidade nas sequências de nucleotídeos nos sítios de recombinação pela adição e remoção de nucleotídeos das junções. O resultado dessa variabilidade introduzida é o desenvolvimento de um repertório diverso de linfócitos, no qual clones de diferentes especificidades de antígeno expressam receptores que diferem na sequência e no reconhecimento, e a maioria das diferenças está concentrada nas regiões da recombinação gênica.
- ✱ Durante a maturação, os linfócitos são selecionados para sobreviver em vários pontos de controle; apenas células com receptores antigênicos funcionais completos são preservadas e ampliadas. Além disso, os linfócitos T são selecionados positivamente para reconhecer antígenos peptídicos apresentados por moléculas do MHC próprias e para assegurar que o reconhecimento do tipo de molécula do MHC adequada coincida com o correceptor preservado.
- ✱ Linfócitos imaturos que reconhecem fortemente antígenos próprios são selecionados negativamente, prevenindo a sua completa maturação e

eliminando, assim, as células que podem reagir de maneira perigosa contra tecidos próprios.

Perguntas de revisão

1. Quais são os domínios (regiões) funcionalmente distintos das moléculas de TCR? Quais características na sequência de aminoácidos dessas regiões são importantes para suas funções?
 2. Quais são as diferenças entre os tipos de antígenos reconhecidos pelos anticorpos e TCR?
 3. Quais mecanismos contribuem para a diversidade das moléculas de anticorpos e TCR? Quais desses mecanismos contribuem para a maior diversidade?
 4. Quais são alguns dos pontos de controle durante a maturação dos linfócitos que asseguram a sobrevivência das células funcionais?
 5. O que é o fenômeno da seleção negativa e qual a sua importância?
- As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.*

Imunidade Mediada pelas Células T

Ativação de Linfócitos T por Antígenos Associados a Células

ETAPAS DAS RESPOSTAS DAS CÉLULAS T

RECONHECIMENTO E COESTIMULAÇÃO DE UM ANTÍGENO

- Reconhecimento de Peptídeos Associados ao MHC

- Papel das Moléculas de Adesão na Ativação das Células T

- Papel da Coestimulação na Ativação das Células T

- Estímulos para Ativação das Células T CD8⁺

VIAS BIOQUÍMICAS DA ATIVAÇÃO DAS CÉLULAS T

RESPOSTAS FUNCIONAIS DOS LINFÓCITOS T AOS ANTÍGENOS E À COESTIMULAÇÃO

- Secreção de Citocinas e Expressão dos Receptores para Citocina

- Expansão Clonal

- Diferenciação de Células T Virgens em Células Efetoras

- Desenvolvimento de Linfócitos T de Memória

- Declínio da Resposta Imune

RESUMO

Os linfócitos T executam várias funções na defesa contra infecções causadas por vários tipos de microrganismos. O principal papel dos linfócitos T é na **imunidade mediada por células (CMI, do inglês, *cell-mediated immunity*)**, que fornece defesa contra várias infecções causadas por microrganismos intracelulares. Dois tipos de infecção podem levar os microrganismos a encontrar um refúgio no interior das células, de onde têm de ser eliminados por meio das respostas imunes mediadas por células (Fig. 5-1). No primeiro tipo, os microrganismos são englobados por fagócitos como parte dos mecanismos de defesa iniciais da imunidade inata, mas alguns desses microrganismos desenvolveram uma resistência às atividades microbidas dos fagócitos. Muitas bactérias e protozoários intracelulares patogênicos são capazes de sobreviver, e até de duplicar-se, no interior das vesículas dos fagócitos. Alguns desses

microrganismos fagocitados podem penetrar no citosol das células infectadas e multiplicar-se nesse compartimento, utilizando os nutrientes das células infectadas. Os microrganismos citosólicos estão protegidos dos mecanismos microbicidas, pois esses mecanismos de fagócitos estão confinados aos compartimentos vesiculares (onde não podem lesar as células do hospedeiro). No segundo tipo, os vírus podem ligar-se receptores situados na superfície de uma grande variedade de células e são capazes de infectar o citoplasma dessas células e nele se duplicar. Essas células com frequência não possuem mecanismos intrínsecos para destruir os vírus.

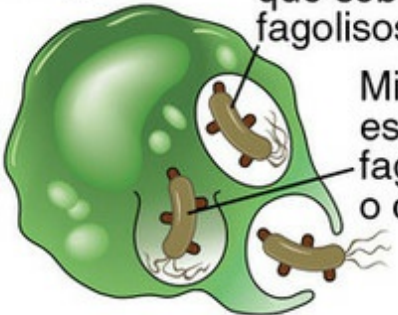
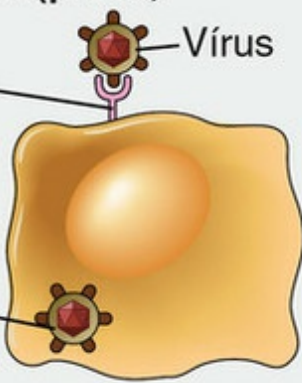
Microrganismos intracelulares		Exemplos
A Fagócito  Microrganismos fagocitados que sobrevivem dentro dos fagolisossomas Microrganismos que escapam dos fagolisossomas para o citoplasma	B Célula não fagocitada (p. ex., célula epitelial)  Vírus Receptor celular para vírus Micróbios que infectam células não fagocitadas	Bactérias intracelulares: <i>Micobactérias</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i> Fungos <i>Cryptococcus neoformans</i> Protozoários <i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>
		Vírus: Todos Riquetsias: Todos Protozoários: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>

FIGURA 5-1 Tipos de microrganismos intracelulares combatidos por imunidade mediada pelas células T.

A, Os microrganismos podem ser englobados por fagócitos e sobreviver dentro de vesículas (fagolisossomas) ou escapar para o citoplasma, onde não são suscetíveis aos mecanismos microbicidas dos fagócitos. **B,** Os vírus podem ligar-se a receptores presentes na superfície de muitos tipos de células, inclusive de células não fagocitárias, e duplicar-se no citoplasma das células infectadas. Alguns vírus causam infecções latentes, nas quais proteínas virais são produzidas no interior das células infectadas (não exibidas).

Além da CMI, os linfócitos T desempenham também um papel importante na defesa contra microrganismos que não se reproduzem dentro das células, nem sobrevivem em fagócitos, incluindo vários tipos de bactérias, fungos e parasitas helmintos. As células T que medeiam a defesa contra estes organismos incluem

subconjuntos de linfócitos T auxiliares CD4⁺, que eram desconhecidos quando o papel clássico das células T na CMI foi definido pela primeira vez. Um papel importante de alguns desses subconjuntos é ajudar as células B a produzir anticorpos, como parte da resposta imunológica humoral (Cap. 7). Outra função de alguns destes subconjuntos de células T auxiliares é o de promover respostas inflamatórias ricas em leucócitos ativados, que são particularmente eficientes para exterminar microrganismos extracelulares. Vamos discutir essas subpopulações de células T e suas funções mais adiante neste capítulo e no [Capítulo 6](#).

As principais funções dos linfócitos T – ativação de fagócitos, morte de células infectadas e auxílio para as células B – exigem que os linfócitos T interajam com outras células, que podem ser os fagócitos, as células hospedeiras infectadas, ou os linfócitos B. Lembre-se de que a especificidade das células T em relação aos peptídeos exibidos pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) assegura que as células T sejam capazes apenas de identificar antígenos associados a outras células e de responder a eles (Caps. 3 e 4). Este capítulo discute de que maneira o reconhecimento dos antígenos associados a células e outros estímulos ativa os linfócitos T. As seguintes questões são abordadas:

- Que sinais são necessários para ativar os linfócitos T? Que receptores celulares são utilizados para captar esses sinais e responder a eles?
- Como um pequeno número de células T virgens específicas para quaisquer microrganismos é convertido em um grande número de células T efetoras dotadas da capacidade de eliminar diversos microrganismos?
- Que moléculas são produzidas pelos linfócitos T que medeiam suas comunicações com outras células, como macrófagos e linfócitos B e outros leucócitos?

Este capítulo apresenta uma descrição de como as células T reconhecem os antígenos de microrganismos associados a células e respondem a eles, e, no [Capítulo 6](#), é apresentada uma discussão sobre como essas células T eliminam esses microrganismos.

Etapas das respostas das células T

Os linfócitos T reconhecem antígenos virgens nos órgãos linfoides periféricos, o que estimula a sua proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória, e as células efetoras são ativadas pelos mesmos antígenos em tecidos periféricos e órgãos linfoides (Fig. 5-2). Células T virgens expressam receptores de antígenos e correceptores que funcionam em células com microrganismos, mas estas células são incapazes de realizar as funções efetoras necessárias para eliminar os microrganismos. Células efetoras diferenciadas são capazes de executar essas funções, e as executam em órgãos linfoides e tecidos periféricos não linfoides. Neste capítulo, vamos nos concentrar nas respostas das células T virgens para

antígenos, bem como na geração de células efetoras. As funções dos linfócitos T efetores da CMI são descritas no [Capítulo 6](#), e as funções de células T auxiliares na resposta de anticorpos, no [Capítulo 7](#).

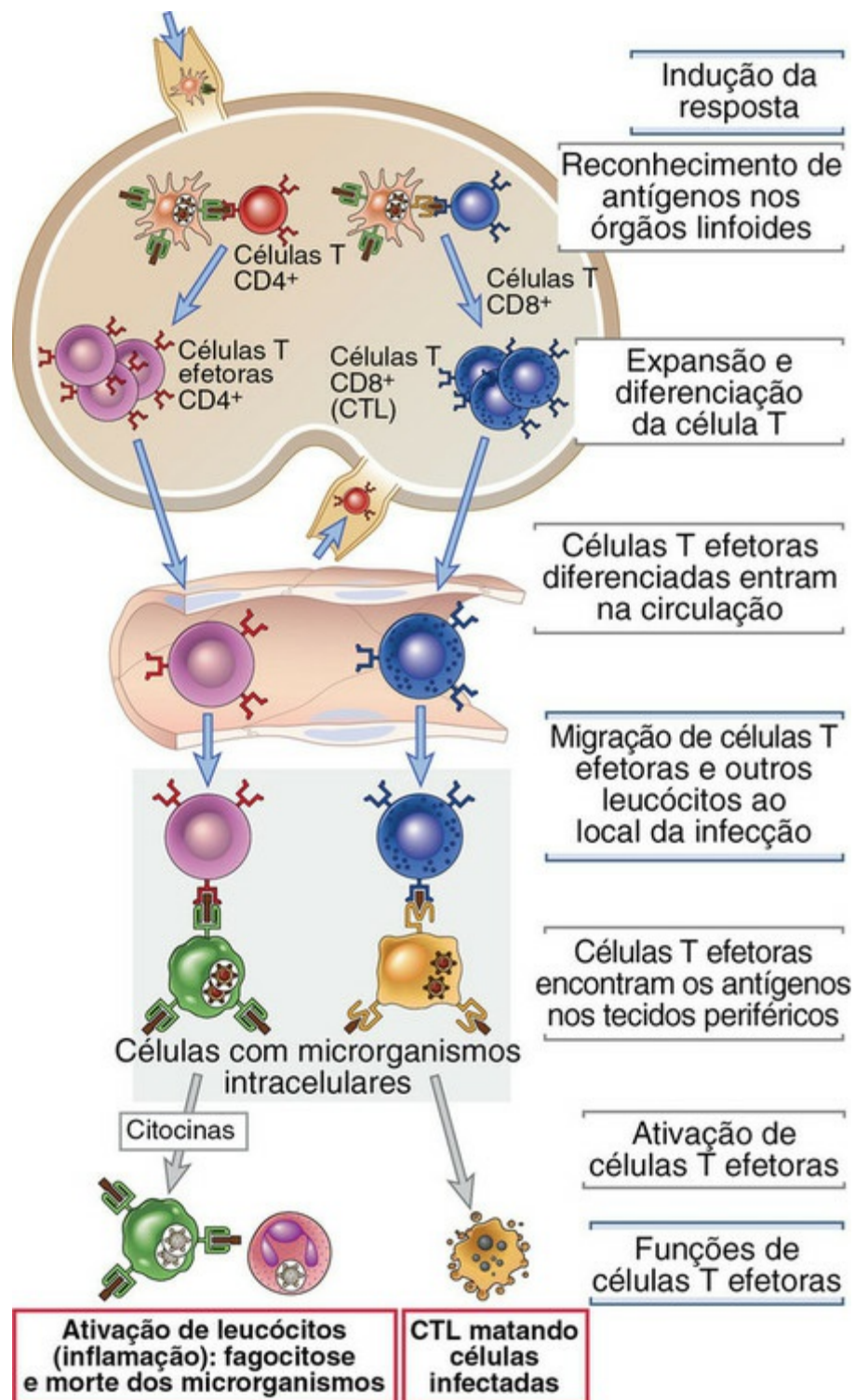


FIGURA 5-2 Indução e fases efectoras da imunidade mediada por células.

(1) Indução da resposta: as células T CD4⁺ e as células T CD8⁺ virgens reconhecem peptídeos que são derivados de antígenos proteicos e identificados pelas células apresentadoras de antígeno nos órgãos linfoides periféricos. Os linfócitos T são estimulados a proliferar e a se diferenciar, e as células efectoras entram na circulação. (2) Migração das células T efectoras e outros leucócitos para o local do antígeno: as células T efectoras e outros leucócitos migram através dos vasos sanguíneos nos tecidos periféricos pela ligação com as células endoteliais que haviam sido ativadas pelas citocinas produzidas em resposta à infecção nesses tecidos. (3) Funções das células T efectoras: as células T CD4⁺ ativam os fagócitos para destruir os microrganismos, e os linfócitos T CD8⁺ citotóxicos (CTL) destroem as células infectadas.

As respostas dos linfócitos T virgens aos antígenos microbianos associados à célula consistem em uma série de etapas sequenciais que resultam no aumento do número de células T antígeno-específicas e na conversão de células T virgens em células efetoras e células de memória (Fig. 5-3). Uma das primeiras respostas é a secreção de **citocinas**, cujas múltiplas funções na CMI serão descritas mais adiante neste capítulo. Algumas citocinas estimulam a proliferação de células T antígeno-específicas. O resultado dessa proliferação é um rápido aumento do número de linfócitos antígeno-específicos – um processo denominado **expansão clonal**. Uma parte desses linfócitos ativados sofre um processo de **diferenciação**, que resulta na conversão de células T virgens em uma população de células T efetoras, cuja função é eliminar microrganismos. Muitas das células T efetoras deixam os órgãos linfoides, entram na circulação e migram para qualquer local de infecção, onde são capazes de erradicá-la. Algumas células T efetoras podem permanecer no linfonodo, eliminando as células infectadas presentes no órgão ou fornecendo sinais para as células B que promovem as respostas humorais contra os microrganismos. Algumas das progênes das células T que proliferaram em resposta ao antígeno se desenvolvem em **células T de memória**, as quais têm vida longa, são funcionalmente inativas e circulam durante meses ou anos prontas para responder com rapidez a repetidas exposições ao mesmo microrganismo. Quando as células T efetoras eliminam o agente infeccioso, os estímulos que desencadearam a expansão e a diferenciação das células T também são eliminados. Como resultado, a maioria das células do clone expandido de linfócitos antígeno-específicos morre, voltando o sistema para um estado de repouso, com as células de memória sendo o restante das células de resposta imunitária. Essa sequência de eventos ocorre tanto com os linfócitos T CD4⁺ quanto com os linfócitos T CD8⁺, embora, como será visto mais adiante, existam diferenças importantes entre as propriedades e as funções efetoras de células CD4⁺ e CD8⁺.

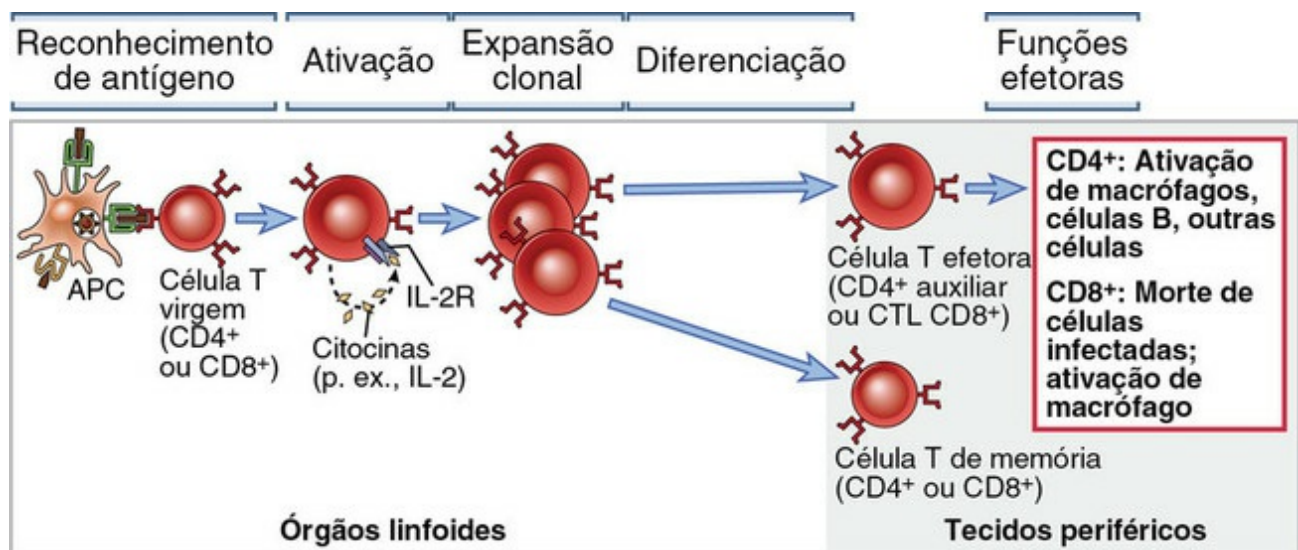


FIGURA 5-3 Etapas da ativação dos linfócitos T.

As células T virgens reconhecem os antígenos peptídicos associados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) exibidos na superfície das células apresentadoras de antígenos e também outros sinais (não exibidos). As células T respondem com a produção de citocinas, como a interleucina-2 (IL-2), e a expressão de receptores para essas citocinas, criando, assim, uma via autócrina de proliferação celular. Como consequência, ocorre uma expansão clonal de células T. Parte da progênie diferencia-se em células efetoras, que servem a várias funções da CMI, e em células de memória, que sobrevivem por longos períodos de tempo. APC, Célula apresentadora de antígeno. CTL, linfócitos T citotóxicos; IL-2R, receptor de interleucina-2.

Fundamental para a função das células T é a sua migração regulada através de vários tecidos. Como discutimos em capítulos anteriores, os linfócitos T virgens recirculam constantemente através dos órgãos linfoides periféricos em busca de antígenos proteicos estranhos. Os antígenos dos microrganismos são transportados dos portais de entrada dos microrganismos para as mesmas regiões dos órgãos linfoides periféricos onde circulam as células T virgens. Nesses órgãos, os antígenos são processados e apresentados pelas moléculas do MHC situadas nas células dendríticas, as células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*), que são os estimuladores mais eficientes das células T virgens (Cap. 3). Quando a célula T reconhece o antígeno, este é preso transitoriamente na célula dendrítica e inicia-se um programa de ativação. Após a ativação, as células podem deixar o órgão linfóide e migrar preferencialmente para o tecido inflamado, a fonte original do antígeno. O controle dessa migração dirigida é discutido no Capítulo 6.

Com esta visão geral, passamos a uma descrição dos estímulos necessários para a ativação e regulação de células T. Três tipos de estímulos são essenciais para a total ativação de células T: o reconhecimento do antígeno inicia o processo, a coestimulação aumenta a resposta e as citocinas amplificam a resposta e a direcionam ao longo de várias vias de diferenciação especializadas. Descrevem-se os sinais bioquímicos que são gerados pelo reconhecimento do antígeno e traduzidos para as respostas biológicas dos linfócitos.

Reconhecimento e coestimulação de um antígeno

Para que as respostas das células T se iniciem, é preciso que vários receptores localizados nessas células reconheçam os ligantes situados nas APC. O TCR reconhece os antígenos peptídicos associados ao MHC, o correceptor CD4 ou o CD8 reconhece as moléculas do MHC, as moléculas de adesão reforçam a ligação das células T com as APC, e os receptores para os coestimuladores reconhecem os sinais secundários produzidos pelas APC (Fig. 5-4). As funções dessas moléculas nas respostas das células T aos antígenos são descritas a seguir.

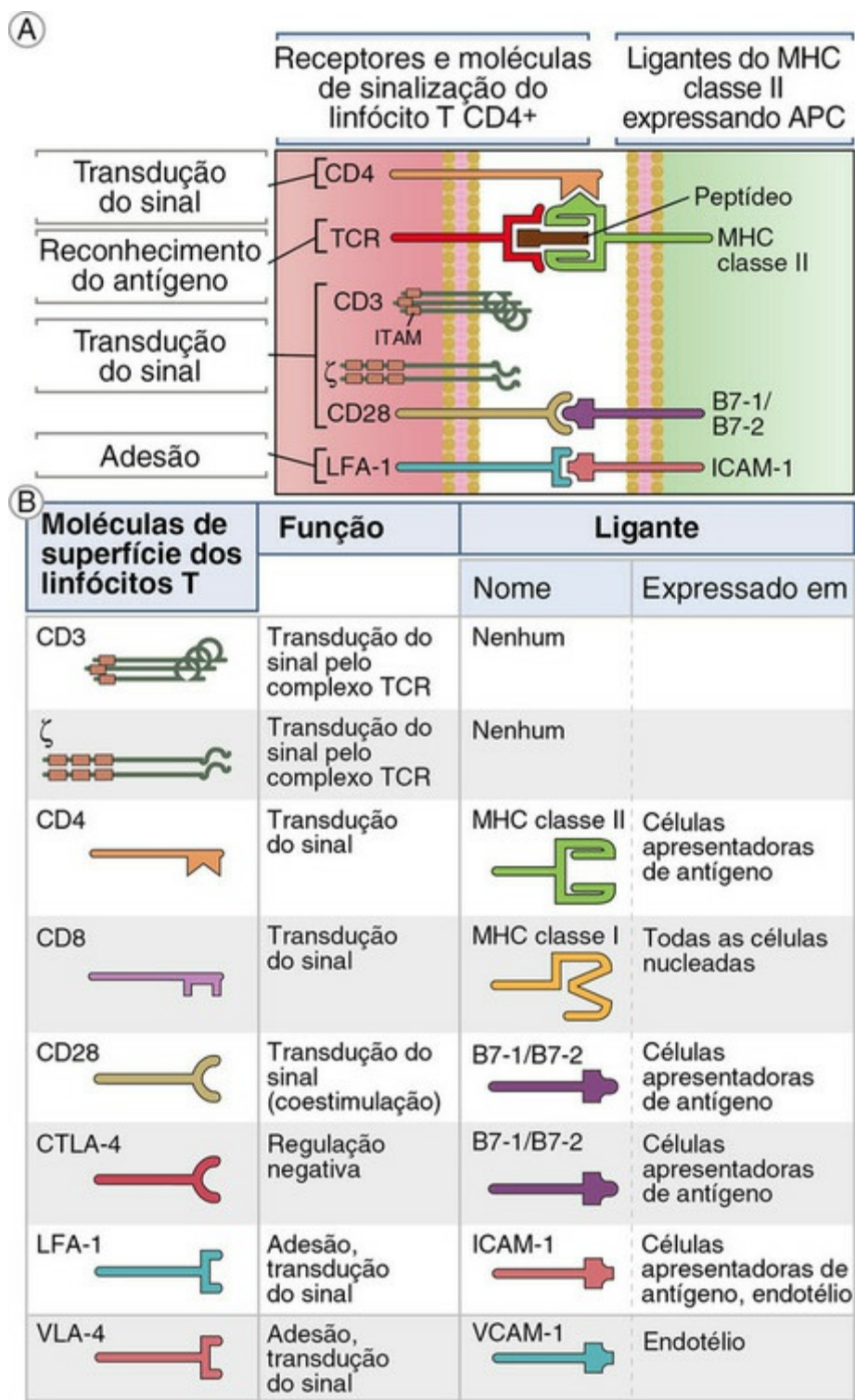


FIGURA 5-4 Moléculas envolvidas na ativação de células T.

A, As principais moléculas de superfície das células T CD4⁺ envolvidas na ativação dessas células e ligantes correspondentes nas células apresentadoras de antígenos. As células T CD8⁺ utilizam a maioria das mesmas moléculas, exceto que o TCR reconhece complexos peptídeo-MHC classe I, e o correceptor é CD8, que reconhece o MHC classe I. Os motivos de ativação de imunorreceptores via tirosina (ITAM) são as regiões das proteínas de sinalização cujos resíduos de tirosina são fosforilados, tornando-as locais de ancoragem para outras moléculas sinalizadoras ([Fig. 5-9](#)). A CD3 é composta de três cadeias polipeptídicas, δ , ϵ e γ , arranjadas em dois pares ($\delta\epsilon$ e $\gamma\epsilon$); mostramos a CD3 como três cadeias proteicas. **B,** As propriedades mais importantes de grandes moléculas da superfície de células T envolvidas em respostas funcionais. As funções da maioria destas moléculas são descritas neste capítulo; o papel do CTLA-4 no desligamento das respostas de células T é descrito no [Capítulo 9](#). O VLA-4, como o LFA-1, é uma integrina envolvida na ligação de leucócitos ao endotélio ([Cap. 6](#)). APC, Célula apresentadora de antígeno; ICAM-1, molécula de adesão intracelular 1; LFA-1, antígeno associado à função de leucócito 1; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor de célula T; VLA, antígeno muito tardio.

Reconhecimento de Peptídeos Associados ao MHC

O receptor das células T para antígenos (TCR, do inglês, *T cell receptor*) e o correceptor CD4 ou o CD8 reconhecem, juntos, o complexo formado por antígenos peptídicos e moléculas do MHC nas APC, e esse reconhecimento produz o primeiro sinal, ou o sinal inicial, para a ativação das células T ([Fig. 5-5](#)). O TCR expressado em todas as células T CD4⁺ e CD8⁺ consiste em uma cadeia α e uma cadeia β , ambas participando do reconhecimento de antígenos ([Cap. 4](#), [Fig. 4-6](#)). (Um pequeno subconjunto de células T expressa TCR compostos de cadeias γ e δ). O TCR de célula T específica para um peptídeo estranho (p. ex., microbiano) reconhece o peptídeo apresentado e simultaneamente reconhece os resíduos da molécula do MHC localizados ao redor da fenda de ligação do peptídeo. Cada célula T restrita ao MHC que atingiu a fase madura expressa a molécula CD4 ou a CD8, ambas as quais são denominadas correceptores porque se ligam à molécula do MHC juntamente com o TCR. Ao mesmo tempo que o TCR está reconhecendo o complexo peptídeo-MHC, a CD4 reconhece a molécula do MHC classe II ou a CD8 reconhece a molécula classe I, em um local afastado da fenda de ligação do peptídeo. Conforme discutimos no [Capítulo 3](#), quando antígenos proteicos presentes no meio extracelular são englobados por APC e confinados em vesículas citoplasmáticas, eles são transformados em peptídeos que são apresentados pelas moléculas do MHC classe II. Por sua vez, os antígenos proteicos presentes no citosol são transformados em peptídeos, que são apresentados pelas moléculas classe I. Porém, as células T CD4⁺ reconheçam antígenos ingeridos a partir de microrganismos extracelulares, e as células T CD8⁺ reconheçam peptídeos derivados de antígenos citosólicos ou nucleares. A especificidade da CD4 e da CD8 pelas diferentes classes de moléculas do MHC e

as distintas vias para o processamento dos antígenos vesiculares e citosólicos asseguram que diferentes classes das células T respondam a e defendem contra diferentes tipos microrganismos (Fig. 3-17). O TCR e seu correceptor precisam ser envolvidos ao mesmo tempo para iniciar a resposta das células T, e vários TCR provavelmente precisam ser acionados para que a ativação das células T ocorra. Assim que essas condições tenham sido satisfeitas, a célula T começa seu programa de ativação.

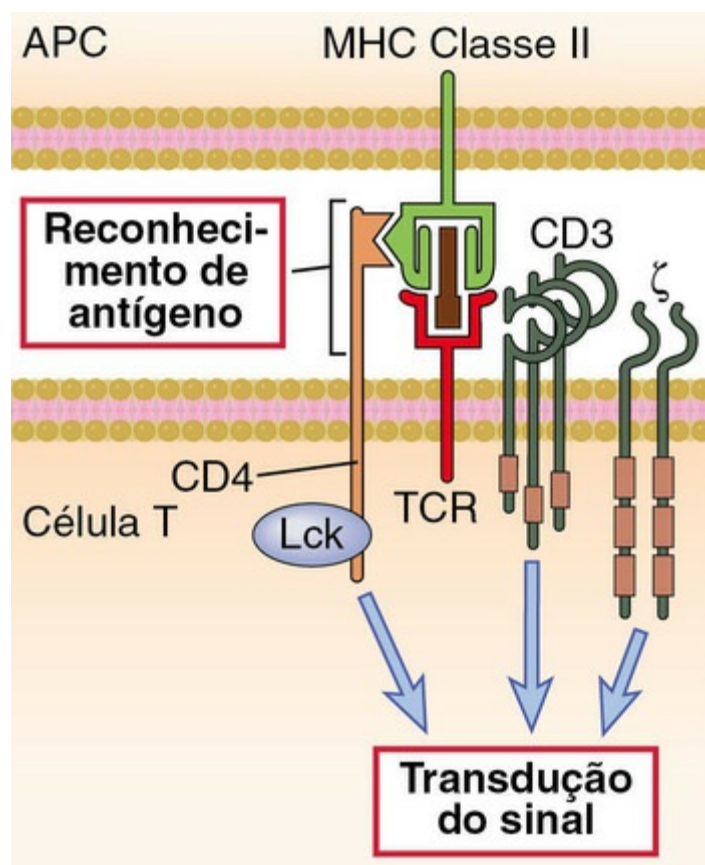


FIGURA 5-5 Reconhecimento do antígeno e transdução de sinal durante a ativação das células T.

Diferentes moléculas da célula T reconhecem um antígeno e, como consequência desse reconhecimento, liberam sinais bioquímicos para o interior da célula. As proteínas CD3 e ζ ligam-se de modo não covalente às cadeias α e β do receptor de célula T (TCR) e essa ligação ocorre por meio de interações entre aminoácidos carregados presentes nos domínios transmembranas dessas proteínas (não mostrados). A figura ilustra uma célula T CD4⁺; essas mesmas interações estão presentes na ativação das células T CD8⁺, exceto que o correceptor é a CD8 e o TCR reconhece um complexo peptídeo-MHC classe I. APC, Célula apresentadora de antígenos; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

Os sinais bioquímicos que levam à ativação das células T são desencadeados por um conjunto de proteínas que se liga ao TCR para formar o complexo TCR e também pelo correceptor CD4 ou CD8 (Fig. 5-5). Nos linfócitos, o reconhecimento do antígeno e a sinalização subsequente são realizados por diferentes conjuntos de moléculas. O TCR $\alpha\beta$ heterodímero reconhece os

antígenos, mas não é capaz de transmitir sinais bioquímicos para o interior da célula. O TCR é associado não covalentemente com um complexo de moléculas de sinalização de transmembrana, incluindo três proteínas CD3 e uma proteína chamada cadeia ζ . O TCR, CD3 e a cadeia ζ formam o complexo TCR. Embora os TCR α e β devam variar entre os clones de células T para reconhecer os antígenos diferentes, as funções de sinalização de TCR são as mesmas em todos os clones e, portanto, o CD3 e as proteínas ζ são invariáveis nas diferentes células T. Os mecanismos da transdução de sinais pelas proteínas do complexo TCR serão discutidos mais adiante, neste capítulo.

As células T também podem ser ativadas experimentalmente por moléculas que se ligam aos TCR de muitos ou de todos os clones de células T, independentemente da especificidade do TCR ao complexo peptídeo-MHC. Esses ativadores policlonais de células T incluem anticorpos específicos para o TCR ou para as proteínas CD3 associadas, proteínas poliméricas que se ligam a carboidratos, como a fito-hemaglutinina (PHA), e certas proteínas microbianas denominadas superantígenos. Os ativadores policlonais são frequentemente utilizados como ferramentas experimentais no estudo das respostas decorrentes da ativação das células T, e no contexto clínico, são empregados no exame da função das células T e no preparo de esfregaços de células em metáfase para análise cromossômica. Os superantígenos microbianos podem causar doença inflamatória sistêmica por meio da ativação e da liberação excessiva de citocinas de muitas células T.

Papel das Moléculas de Adesão na Ativação das Células T

As moléculas de adesão localizadas na superfície das células T reconhecem seus ligantes na superfície das APC e estabilizam a ligação das células T com as APC. A maioria dos TCR liga-se com baixa afinidade aos complexos peptídeo-MHC para os quais são específicos. Uma possível razão para este reconhecimento fraco é que as células T são selecionadas positivamente durante sua maturação por um reconhecimento fraco do MHC próprio com autopeptídeos, e não por antígenos estranhos, porque estes não estão presentes no timo, onde as células T estão em maturação (Cap. 4). Para induzir uma resposta eficaz, a ligação das células T com as APC precisa permanecer estável durante um período de tempo suficientemente longo para que o limiar de sinalização necessário seja alcançado. Essa estabilização é realizada pelas moléculas de adesão situadas na superfície das células T que se unem aos ligantes expressos na superfície das APC. A molécula de adesão mais importante pertence à família das proteínas heterodiméricas (duas cadeias) denominadas **integrinas**. A principal integrina das células T envolvida na ligação dessas células com as APC é o antígeno-1 associado à função dos leucócitos (LFA-1, do inglês, *leukocyte function-associated antigen 1*), cujo ligante na superfície das APC é chamado de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1, do inglês, *intercellular adhesion molecule 1*).

Nas células T virgens em repouso, que ainda não reconheceram um antígeno

nem foram ativadas por ele, a integrina LFA-1 encontra-se em um estado de baixa afinidade. O reconhecimento de um antígeno por uma célula T aumenta a afinidade da LFA-1 dessa célula. Portanto, assim que uma célula T detecta um antígeno, há um aumento na força da sua ligação com a APC que está apresentando o antígeno, o que produz uma alça de retroalimentação positiva. Assim, a adesão mediada pelas integrinas é crucial para a capacidade das células T de se ligar às APC que estão exibindo antígenos microbianos. As integrinas também desempenham um papel importante no controle da migração das células T efetoras e outros leucócitos da circulação para os locais onde há infecção. Esse processo é discutido nos [Capítulos 2 e 6](#).

Papel da Coestimulação na Ativação das Células T

A ativação total das células T depende do reconhecimento de coestimuladores presentes na superfície das APC ([Fig. 5-6](#)). Referimo-nos previamente aos coestimuladores como sinais secundários para a ativação das células T ([Caps. 2 e 3](#)). O nome **coestimulador** deriva do fato de que essas moléculas produzem estímulos para as células T, os quais agem em conjunto com a estimulação proveniente do antígeno. Os coestimuladores de células T mais bem definidos são duas proteínas relacionadas, denominadas B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), que são expressas na superfície das APC e cuja expressão aumenta quando as APC encontram microrganismos. Essas proteínas B7 são reconhecidas por um receptor chamado CD28, que é expresso em praticamente todas as células T. A ligação da CD28 nas células T para B7 nas APC gera sinais nas células T, que trabalham em conjunto com os sinais gerados pelo reconhecimento do TCR do antígeno apresentado pelas proteínas do MHC nas mesmas APC. A sinalização mediada pelo CD28 é essencial para o início das respostas das células T virgens; na ausência das interações CD28-B7, o reconhecimento de antígeno pelo TCR é insuficiente para ativar a célula T. A necessidade de coestimulação assegura que os linfócitos T virgens sejam totalmente ativados pelos antígenos microbianos e não por substâncias estranhas danosas (ou pelos próprios antígenos), pois, conforme exposto, os microrganismos estimulam a expressão dos coestimuladores B7 na superfície das APC.

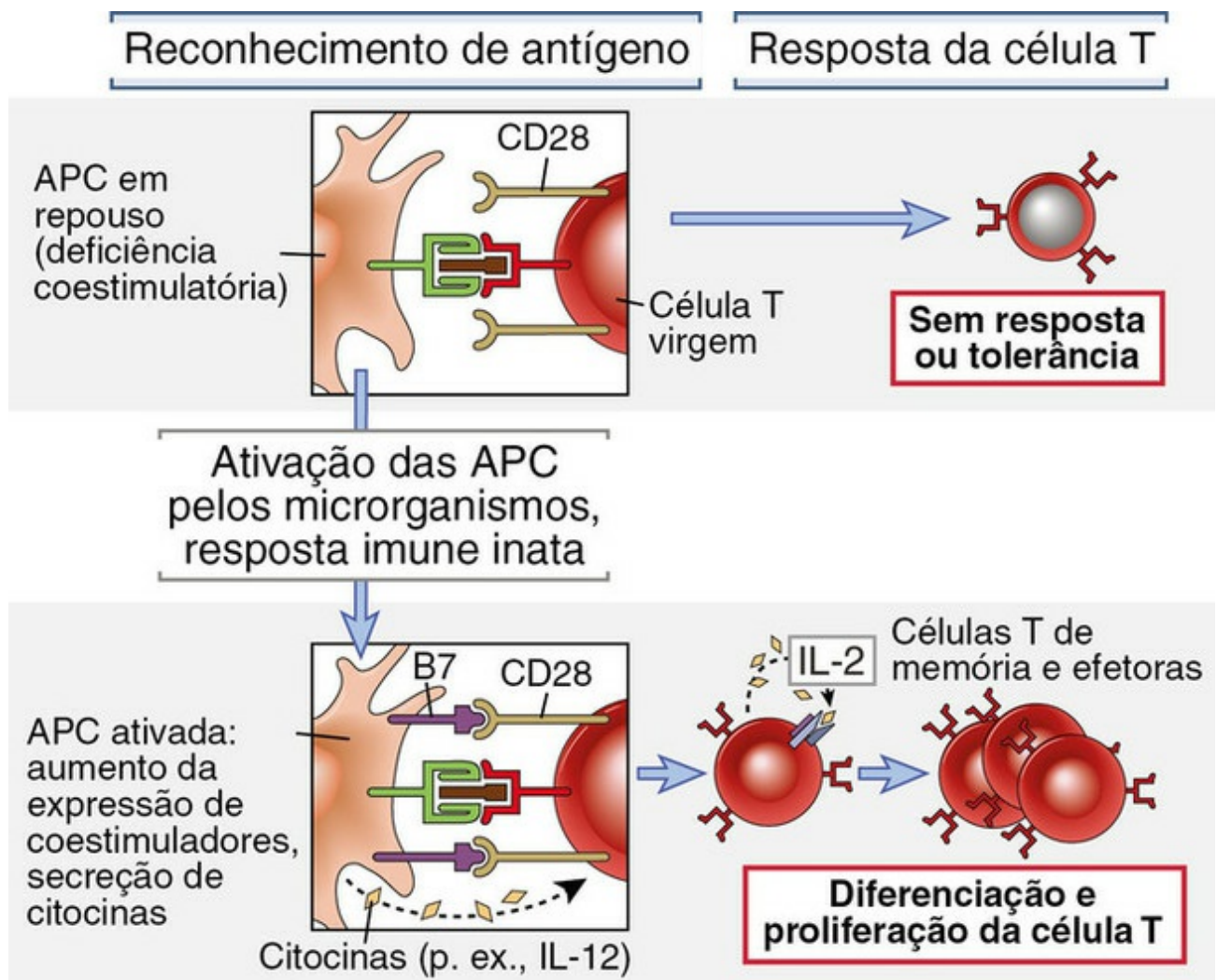


FIGURA 5-6 Papel da coestimulação na ativação das células T.

As células apresentadoras de antígenos (APC) em repouso, que não foram expostas a microrganismos ou adjuvantes, podem apresentar antígenos peptídicos, mas não expressam coestimuladores e são incapazes de ativar as células T virgens. As células T que reconhecem o antígeno sem coestimulação podem deixar de responder (tornam-se tolerantes) à exposição subsequente ao antígeno. Os microrganismos assim como as citocinas produzidas durante as respostas imunes inatas a microrganismos induzem a expressão de coestimuladores, como as moléculas B7, na superfície das APC. Os coestimuladores B7 são reconhecidos pelos receptores CD28 presentes na superfície das células T virgens, o que gera o “segundo sinal”; juntamente com o reconhecimento do antígeno (“primeiro sinal”), esse reconhecimento dá início às respostas das células T. As APC ativadas também produzem citocinas que estimulam a diferenciação de células T virgens em células efetoras. IL, Interleucina.

Outro grupo de moléculas que participam nas repostas das células T consiste no ligante para a CD40 (CD40L ou CD154), presente na superfície das células T ativas e na CD40, localizada na superfície das APC. Essas moléculas não intensificam de modo direto a ativação das células T. Em vez disso, a CD40L expressa na superfície de uma célula T estimulada por um antígeno liga-se à CD40 localizada na superfície das APC, ativando-as, e as APC ativadas expressam mais coestimuladores B7 e secretam citocinas (como a IL-12) que intensificam a diferenciação das células T. Assim, a interação CD40L-CD40 promove a ativação

das células T ao incrementar a ação das APC por esse estímulo.

O papel da coestimulação na ativação das células T explica uma observação mencionada em capítulos anteriores. Os antígenos proteicos, como aqueles utilizados na forma de vacinas, não conseguem provocar respostas imunes dependentes de células T, a menos que sejam administrados juntamente com substâncias que ativam APC, especialmente as células dendríticas. Essas substâncias são chamadas de **adjuvantes**, e sua principal função é a de induzir a expressão de coestimuladores na superfície das APC e de estimular as APC a secretarem citocinas que ativam as células T. A maioria dos adjuvantes é composta de produtos microbianos (p. ex., micobactérias que foram mortas) ou de substâncias que imitam os microrganismos, e eles se ligam a receptores de reconhecimento de padrões do sistema imunológico inato, como os receptores tipo Toll ([Cap. 2](#)). Assim, os adjuvantes enganam o sistema imunológico na resposta aos antígenos proteicos purificados em uma vacina como se fossem partes de microrganismos infecciosos.

No momento, não temos uma compreensão total da natureza e da biologia dos coestimuladores, e ainda há muito por descobrir sobre a estrutura e as funções dessa família de proteínas. Esses temas possuem importância prática, pois a intensificação da expressão dos coestimuladores pode ser útil na estimulação das respostas das células T (p. ex., contra tumores), e o bloqueio dos coestimuladores pode ser um estratagema para inibir as respostas indesejadas. Os agentes que bloqueiam as interações B7-CD28 são usados no tratamento de artrite reumatoide, outras doenças inflamatórias e rejeição de enxertos, e os anticorpos que bloqueiam as interações CD40-CD40L estão sendo testados em doenças inflamatórias e em indivíduos receptores de transplantes com o objetivo de reduzir ou impedir a rejeição dos enxertos.

Proteínas homólogas à CD28 também são críticas para a limitação e o término das respostas imunológicas. Assim, diferentes membros da família CD28 estão envolvidos na ativação e na inibição das células T. Os protótipos dos receptores inibitórios são CTLA-4, os quais, assim como o CD28, reconhecem B7 e B7-2 nas APC, e PD-1, que reconhece ligantes diferentes, mas estruturalmente relacionados em muitos tipos celulares. Tanto o CTLA-4 quanto o PD-1 são induzidos em células T ativadas, e a deleção genética dessas moléculas em camundongos resulta em excessiva expansão linfocitária e doença autoimune. O CTLA-4 e o PD-1 também estão envolvidos na inibição da resposta a alguns tumores, e o PD-1 inibe a resposta a algumas infecções virais crônicas. Estas descobertas são a base para o uso de anticorpos que bloqueiam o CTLA-4 ou o PD-1 para aumentar a resposta imunológica a tumores em pacientes com câncer. O papel destes receptores inibitórios na manutenção da falta de responsividade a antígenos próprios é discutido no [Capítulo 9](#).

Estímulos para Ativação das Células T CD8⁺

A ativação das células T CD8⁺ é estimulada pelo reconhecimento dos peptídeos

associados ao MHC classe I e requer coestimulação e/ou células T auxiliares (Fig. 5-7). As respostas das células T CD8⁺ podem ser diferentes em vários aspectos das respostas dos linfócitos T CD4⁺. Uma característica única das células T⁺ é que seu início com frequência requer que antígenos citoplasmáticos de uma célula (p. ex., células infectadas com um vírus) devam ser apresentados de maneira cruzada pelas células dendríticas (Fig. 3-16). Outra característica das células T CD8⁺ é que sua diferenciação em linfócitos T citotóxicos (CTL) completamente ativos, e em células de memória, pode precisar da ativação concomitante das células T auxiliares CD4⁺. Quando as células infectadas por vírus são englobadas pelas células dendríticas, a APC pode apresentar antígenos virais do citosol em complexos formados por moléculas do MHC classe I e aqueles do interior de vesículas em complexos formados por moléculas do MHC classe II. Assim, tanto as células T CD8⁺ quanto as células T CD4⁺ específicas para os antígenos virais são ativadas umas próximas às outras. As células T CD4⁺ podem produzir citocinas ou moléculas de membrana que auxiliam na ativação das células T CD8⁺. Esta necessidade de células T auxiliares nas respostas das células T CD8⁺ é uma possível explicação para as respostas incompletas dos CTL a muitos vírus em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o qual mata as células T CD4⁺, mas não as células T CD8⁺. Por motivos desconhecidos, parece que os CTL não precisam do auxílio das células T CD4⁺.

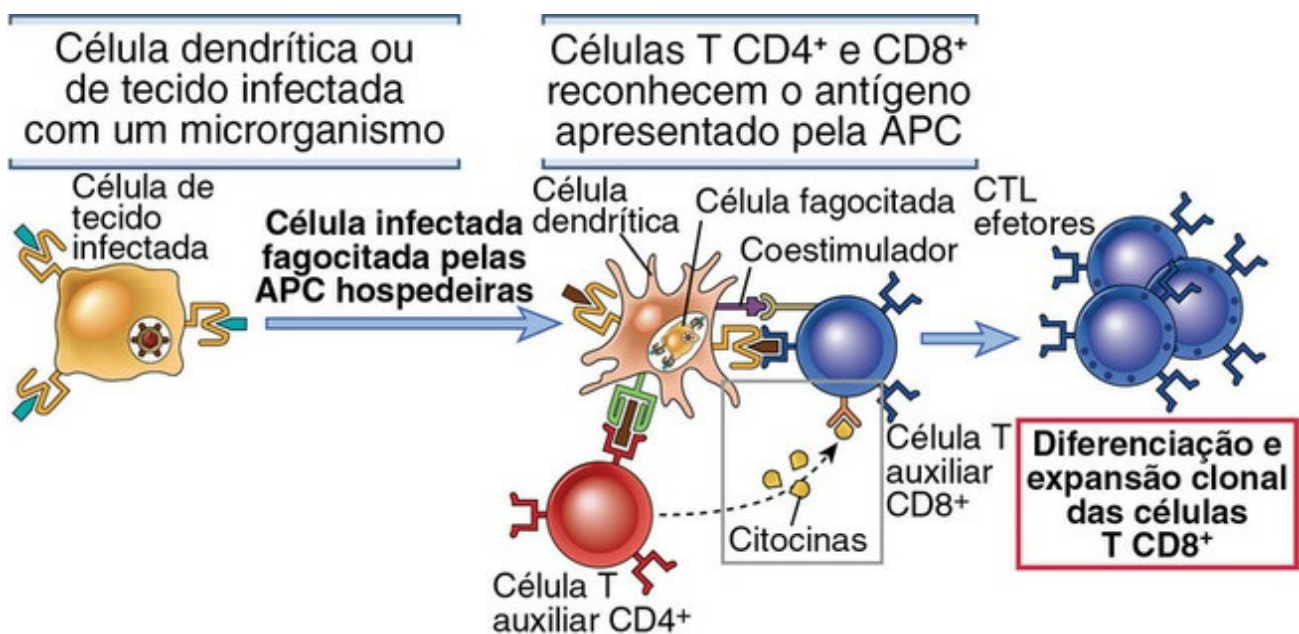


FIGURA 5-7 Ativação das células T CD8+.

As células apresentadoras de antígenos (APC), principalmente as células dendríticas, podem ingerir células infectadas e apresentar antígenos microbianos para as células T CD8⁺ (apresentação cruzada) e para células T CD4⁺ auxiliares. Por vezes, a APC pode estar infectada e pode apresentar diretamente os antígenos (não mostrado). Em seguida, as células T auxiliares produzem citocinas que estimulam a expansão e a diferenciação das células T CD8⁺. É também postulado que as células auxiliares podem ativar as APC para torná-las potentes estimuladores das células T CD8⁺ (não mostrado) CTL, Linfócitos T citotóxicos.

Agora que os estímulos necessários para a ativação dos linfócitos T virgens foram descritos, o próximo tema a ser focado será a ativação das vias bioquímicas pelo reconhecimento do antígeno e outros estímulos.

Vias bioquímicas da ativação das células T

Ao reconhecer os antígenos e os coestimuladores, as células T expressam proteínas que estão envolvidas na proliferação, na diferenciação e nas funções efectoras das células (Fig. 5-8). As células T virgens que não tiveram contato com um antígeno têm um baixo nível de síntese proteica. Alguns minutos após o reconhecimento de um antígeno, as células T ativadas apresentam nova transcrição de genes e síntese proteica. As proteínas recém-expressas medeiam muitas das respostas subsequentes das células T.

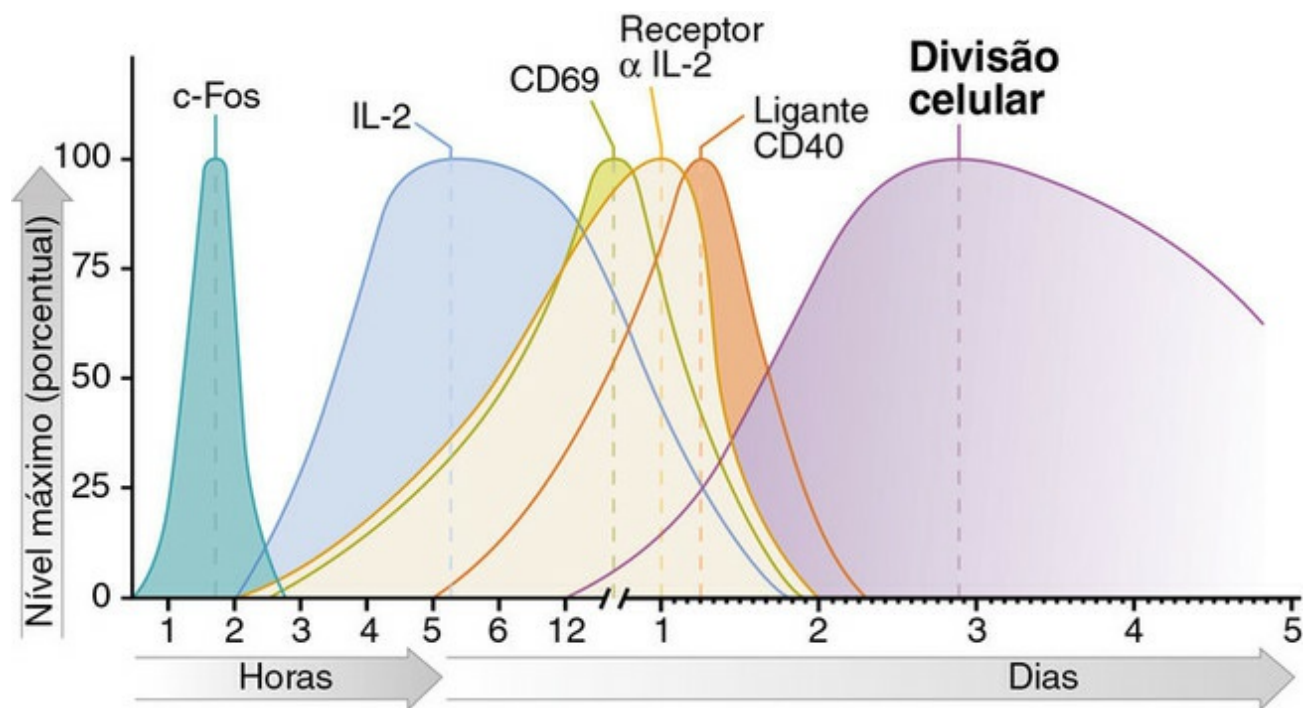


FIGURA 5-8 Proteínas produzidas pelas células T estimuladas por um antígeno.

O reconhecimento de um antígeno pelas células T resulta em síntese e expressão de várias proteínas, algumas das quais são exibidas nesta figura. Os valores relativos à cinética da produção dessas proteínas são aproximados e podem variar entre as diferentes células T e também com tipos distintos de estímulo. Os possíveis efeitos da coestimulação nos padrões ou na cinética da expressão dos genes não são exibidos. O c-Fos é um fator de transcrição; a interleucina-2 (IL-2) é uma citocina que funciona como um fator de crescimento para as células T; o CD69 é um marcador de ativação da célula T envolvido na migração celular; o ligante CD40 é uma molécula efetora de células T.

As vias bioquímicas que ligam o reconhecimento de um antígeno às respostas das células T consistem na ativação de enzimas, no recrutamento de proteínas adaptadoras e na produção de fatores de transcrição ativos (Fig. 5-9). Essas vias bioquímicas são iniciadas pela reunião de vários complexos TCR com um correceptor apropriado por meio da ligação de complexos peptídeo-MHC na superfície das APC. Além disso, ocorre uma redistribuição ordenada de outras proteínas da membrana celular da APC e da célula T no ponto de contato entre essas células, assim o complexo TCR, os correceptores CD4/CD8 e CD28 coalescem para o centro e as integrinas se movem para formar um anel periférico. Acredita-se que essa redistribuição ordenada de moléculas de sinalização e adesão e seja responsável por uma ótima indução dos sinais de ativação da célula T. A região de contato entre a APC e a célula T, que engloba as proteínas de membrana redistribuídas, é chamada de **sinapse imunológica**. Embora a sinapse tenha sido primeiramente descrita como um sítio de transdução de sinais ativadores, ela pode servir a outras funções. Muitas moléculas efetoras e citocinas podem ser secretadas através dessa região, garantindo que elas não irão se difundir para longe, mas serão alvo para a APC. Enzimas que servem para degradar ou inibir as moléculas de sinalização também são recrutadas para a

sinapse, assim elas podem ser envolvidas no término da ativação dos linfócitos.

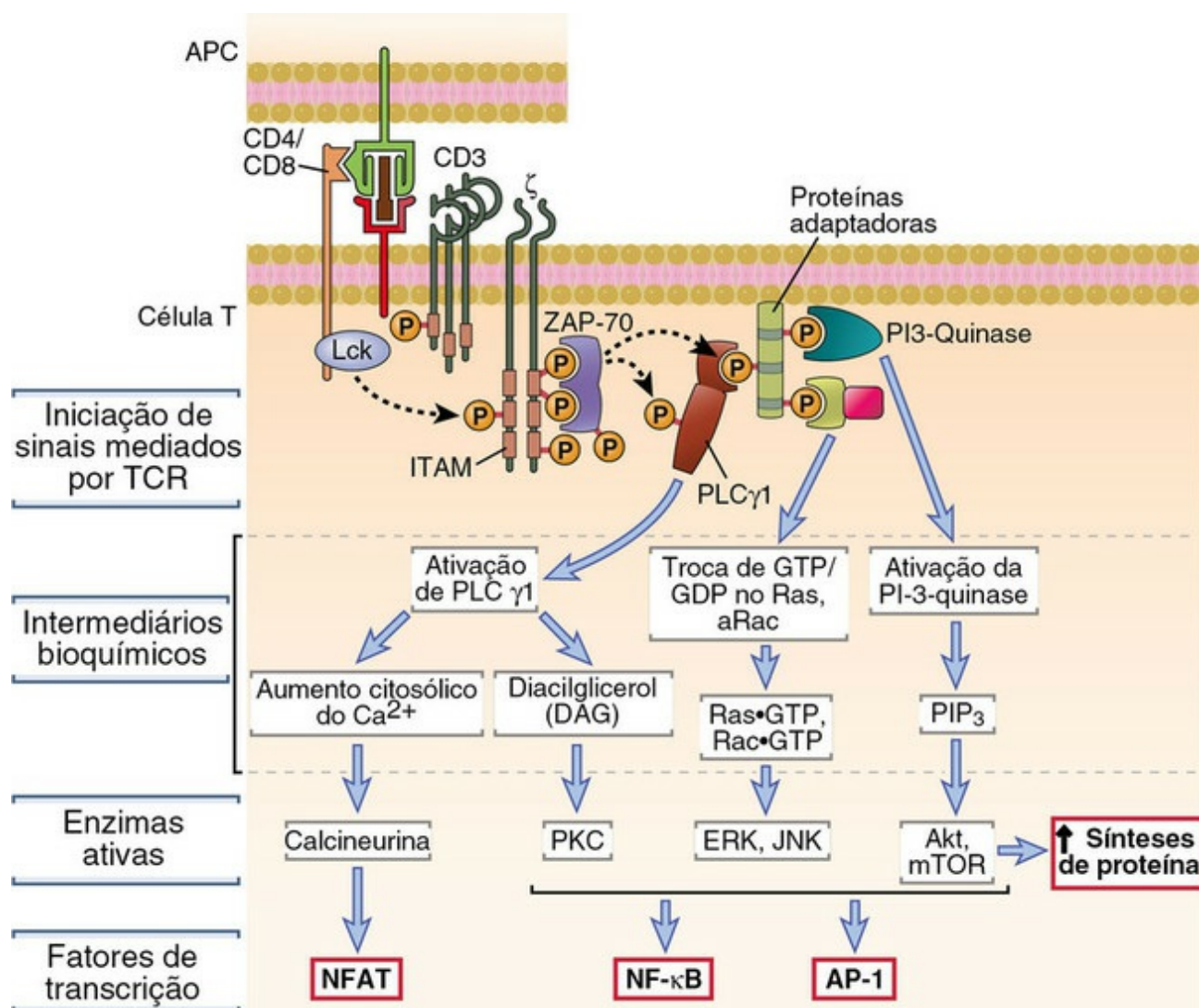


FIGURA 5-9 Vias da transdução de sinais nos linfócitos T.

O reconhecimento de um antígeno pelas células T desencadeia fenômenos de sinalização iniciais, que incluem a fosforilação da tirosina das moléculas do complexo receptor de células T (TCR) e o recrutamento de proteínas adaptadoras para o local da célula T onde ocorreu o reconhecimento. Esses fenômenos iniciais levam à ativação de várias substâncias intermediárias, que, por sua vez, ativam fatores de transcrição que estimulam a transcrição de genes cujos produtos mensuram as respostas das células T. Os possíveis efeitos da coestimulação nessas vias de sinalização não são mostrados. Estas vias de sinalização estão ilustradas como independentes uma da outra, por simplicidade, mas podem ser interligadas em redes mais complexas. P-1, Proteína ativadora-1; APC, célula apresentadora de antígeno; GTP/GDP, trifosfato de guanossina/difosfato de guanossina; ITAM, motivo de ativação do imunorreceptor via tirosina; NFAT, fator nuclear de células T ativadas; PKC, proteína quinase; PLCγ1, isoforma γ1 da fosfolipase C específica para o fosfatidilinositol; PI-3, fosfatidilinositol-3; ZAP-70, proteína de 70 kD associada à zeta.

O correceptores CD4 ou CD8 facilitam a sinalização por meio da proteína tirosina quinase denominada Lck, que não se encontra fixada por ligação covalente às caudas citoplasmáticas desses correceptores. Como discutido no

Capítulo 4, várias proteínas de sinalização da transmembrana estão associadas ao TCR, incluindo o CD3 e cadeias ζ . O CD3 e ζ contêm motivos, cada um com dois resíduos de tirosina, chamados **motivos de ativação imunorreceptores via tirosina** (ITAM, do inglês, *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*), que são essenciais para a sinalização. A Lck, que é transportada perto do complexo TCR pelas moléculas CD4 ou CD8, fosforila os resíduos de tirosina contidos dentro dos ITAM das proteínas ζ e CD3. Os ITAM fosforilados da cadeia ζ tornam-se locais de ancoragem para uma tirosina quinase denominada ZAP-70 (proteína de 70 kD associada à zeta), que também é fosforilada pela Lck, passando a ser, assim, enzimaticamente ativa. Em seguida, a ZAP-70 ativada fosforila diversas proteínas adaptadoras e enzimas, que se agrupam próximo ao complexo TCR e medeiam fenômenos de sinalização adicionais. As três principais vias de sinalização associadas à fosforilação da cadeia ζ e à ZAP-70 são a via cálcio-NFAT, a via Ras- e Rac-MAP Rac-MAP quinase, a via PkC θ -NF- κ B e a via PI-3 quinase.

O **fator nuclear das células T ativadas (NFAT, do inglês, nuclear factor of activated T cells)** é um fator de transcrição presente na forma fosforilada inativa no citoplasma de células T em repouso. A ativação do NFAT e sua translocação nuclear dependem da concentração de íons cálcio (Ca^{2+}) na célula. A via cálcio-NFAT é iniciada pela fosforilação mediada pela ZAP-70 e pela ativação de uma enzima denominada fosfolipase $\text{C}\gamma$ ($\text{PLC}\gamma$), que catalisa a hidrólise de um fosfolípido da membrana plasmática que contém inositol, denominado fosfatidilinositol 4,5- bifosfato (PIP_2). Um subproduto da quebra dos PIP_2 mediada pela $\text{PLC}\gamma$, chamado de 1,4,5- trifosfato de inositol (IP_3), liga os receptores IP_3 na membrana do retículo endoplasmático (ER) e estimula a liberação de Ca^{2+} pelo ER, aumentando, assim, a concentração citosólica de Ca^{2+} . Em resposta à perda de cálcio dos reservatórios intracelulares, os canais de cálcio da membrana plasmática são abertos, causando influxo de Ca^{2+} extracelular para dentro da célula, o que sustenta a concentração elevada de Ca^{2+} por horas. O Ca^{2+} citoplasmático liga-se a uma proteína denominada calmodulina, e o complexo Ca^{2+} -calmodulina ativa uma fosfatase chamada de calcineurina. Esta enzima remove os fosfatos do NFAT citoplasmático, tornando-os capazes de migrar para o núcleo, onde se ligam a promotores de vários genes, ativando-os. Dentre esses genes estão os que codificam o fator de crescimento de células T, a interleucina-2 (IL-2), e componentes do receptor para a IL-2. Um fármaco chamado ciclosporina liga-se à calcineurina e inibe a fosfatase, impedindo, assim, a produção de citocinas dependentes de NFAT pelas células T. Esse agente é amplamente utilizado como um fármaco imunossupressor para impedir a rejeição de enxertos; sua descoberta foi um dos principais fatores do sucesso dos transplantes de órgãos ocorrido (**Cap. 10**).

As **vias Ras/Rac-MAP quinase** incluem o trifosfato de guanosina (GTP), que se liga às proteínas Ras e Rac, várias proteínas adaptadoras e uma cascata de enzimas que, no final, ativam uma proteína quinase de uma família de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP, do inglês, *mitogen-activated protein*). Essas

vias são iniciadas pela fosforilação dependente da ZAP-70 e pelo acúmulo de proteínas adaptadoras na membrana plasmática, que leva ao recrutamento da Ras ou da Rac e à ativação destas últimas pela transformação do GTP em difosfato de guanosina (GDP). Tanto a Ras•GTP quanto a Rac•GTP iniciam diferentes cascatas de enzimas, que resultam na ativação de MAP quinases distintas. As MAP quinases terminais dessas vias, denominadas quinase regulada por sinais extracelulares (ERK) e quinase c-Jun amino(N)-terminal (JNK), respectivamente promovem a expressão de uma proteína chamada de c-Fos e a fosforilação de outra proteína denominada c-Jun. A c-Fos e a c-Jun fosforilada combinam-se para formar o fator de transcrição ativo **proteína ativadora 1 (AP-1)**, que aumenta a transcrição de vários genes das células T.

A terceira via envolvida na sinalização gerada pelo TCR consiste na ativação da isoforma θ da serina-treonina quinase denominada proteína quinase C (PKC θ) e na ativação do fator de transcrição **fator nuclear κ B (NF- κ B)**. A PKC é ativada pelo diacilglicerol, que, como o IP₃, é formado pela hidrólise mediada pelo PLC dos lipídios da membrana que contêm inositol. A PKC θ age por meio de proteínas adaptadoras que são recrutadas para o complexo TCR para ativar o NF- κ B. O NF- κ B está presente, em uma forma inativa, no citoplasma de células T em repouso, ligado a um inibidor denominado I κ B. Os sinais gerados pelo TCR, uma regulação negativa da PKC θ , ativam uma quinase que fosforila o I κ B e tem como alvo a sua destruição. Como consequência, o NF- κ B é liberado e migra para o núcleo, onde ativa a transcrição de vários genes.

O sinal de transdução do receptor da célula T também envolve a cinase lipídica, chamada de **fosfatidil inositol-3 (PI-3) quinase**, a qual fosforila PIP₂ de membrana e gera PIP₃. O fosfolipídio PIP₃ é necessário para a ativação de um número de alvos importantes, incluindo uma serina-treonina quinase chamada de Akt, a qual tem muitos papéis, incluindo expressão de proteínas antiapoptóticas, promovendo assim a sobrevivência de células T estimuladas por antígeno. A via da quinase PI-3/Akt é iniciada não somente pelo TCR, mas também por receptores de CD28 e IL-2. O mTOR (alvo mamífero de rapamicina) é estreitamente ligado com a via Akt, uma serina-treonina-quinase que está envolvida na estimulação da tradução de proteínas e na sobrevivência e crescimento das células. A rapamicina é um fármaco que se liga e inativa o mTOR e é usada para tratar a rejeição do enxerto.

Os vários fatores de transcrição que mencionamos, incluindo NFAT, AP-1 e NF- κ B, estimulam a transcrição e a subsequente produção de citocinas, receptores para citocinas, indutores do ciclo celular e moléculas efetoras, como o CD40L (Fig. 5-8). Todos esses sinais são iniciados pelo reconhecimento de um antígeno, pois a ligação do TCR e dos correceptores ao antígeno (os complexos peptídeo-MHC) é necessária para iniciar a sinalização nas células T.

Afirmamos anteriormente que o reconhecimento dos coestimuladores, como as moléculas B7, por seus receptores (CD28) é essencial para que as respostas das células T sejam totais. Os sinais gerados pela ligação dos CD28 com os

coestimuladores B7 são menos compreendidos que os sinais desencadeados pelo TCR. O acoplamento de CD28 possivelmente amplifica algumas vias de sinalização de TCR que são desencadeadas pelo reconhecimento do antígeno (sinal 1), e também inicia um conjunto distinto de sinais que complementam os sinais de TCR.

Depois de descrever os estímulos e os caminhos bioquímicos na ativação de células T, discutiremos agora como as células T respondem aos antígenos e se diferenciam em células efetoras capazes de combater os microrganismos.

Respostas funcionais dos linfócitos T aos antígenos e à coestimulação

O reconhecimento de um antígeno e dos coestimuladores pelas células T dá início a um conjunto orquestrado de respostas que culmina na expansão de clones de linfócitos específicos para antígeno e na diferenciação das células T virgens em células efetoras e células de memória (Fig. 5-3). Muitas das respostas das células T são mediadas por citocinas que são secretadas pelas células T e atuam sobre elas mesmas e sobre outras células envolvidas nas defesas imunológicas. No próximo tópico discutiremos cada um dos componentes das respostas biológicas das células T.

Secreção de Citocinas e Expressão dos Receptores para Citocina

Em resposta a um antígeno e aos coestimuladores, os linfócitos T, sobretudo as células T CD4⁺, secretam rapidamente várias citocinas diferentes que têm diversas atividades (Fig. 5-10). As citocinas constituem um grande grupo de proteínas que atuam como mediadoras da imunidade e da inflamação. Já discutimos sobre as citocinas nas respostas imunes inatas, que são produzidas principalmente pelas células dendríticas e os macrófagos (Cap. 2). Na imunidade adquirida, as citocinas são secretadas pelas células T, principalmente as células CD4⁺. Essas proteínas compartilham algumas propriedades importantes (Fig. 5-10, A), embora citocinas diferentes tenham atividades distintas e desempenhem papéis diferentes nas respostas imunes (Fig. 5-10, B).

A Propriedades gerais das citocinas das células T		
Propriedade	Significância	
Produzidas transitoriamente em resposta ao antígeno	Fornece a citocina quando necessário	
Normalmente agem na mesma célula que produz a citocina (autócrina) ou em células próximas (parácrinas)	Efeitos sistêmicos das citocinas normalmente refletem infecções graves ou autoimunidade	
Pleiotropismo: cada citocina possui múltiplas ações biológicas	Fornece diversidade de ações, mas pode limitar clinicamente a utilidade das citocinas devido aos efeitos indesejáveis	
Redundância: citocinas múltiplas podem compartilhar as mesmas atividades biológicas ou similares	Bloqueia qualquer citocina, pode não atingir o efeito desejado	

B Ações biológicas das citocinas de células T selecionadas		
Citocina	Ação principal	Fonte(s) celular(es)
Interleucina-2 (IL-2)	Sobrevivência, proliferação e diferenciação de células T regulatórias e efectoras	Células T CD4 ⁺ e CD8 ⁺
IL-4	Célula B mudando para IgE	Células T CD4 ⁺ , mastócitos
IL-5	Ativação de eosinófilos	Células T CD4 ⁺ , mastócitos
Interferon- γ (IFN- γ)	Ativação de macrófagos	Células T CD4 ⁺ e CD8 ⁺ , células <i>natural killer</i>
IL-17	Estimulação da inflamação aguda	Células T CD4 ⁺ , outras células
TGF- β	Inibição da ativação da célula T; diferenciação de células T regulatórias	Células T CD4 ⁺ , muitos outros tipos de células

FIGURA 5-10 Propriedades das principais citocinas produzidas pelos linfócitos T auxiliares CD4⁺.

A, Propriedades gerais de todas as citocinas e sua importância. **B**, As funções efectoras de determinadas citocinas envolvidas na imunidade mediada pelas células T. O fator transformante de crescimento- β (TGF- β) age principalmente como um inibidor das respostas imunes; seu papel será discutido no [Capítulo 9](#). As citocinas da imunidade inata são apresentadas na [Figura 2-14](#). Mais informações sobre estas citocinas e seus receptores são fornecidas no [Apêndice II](#). IgE, Imunoglobulina E.

A primeira citocina a ser produzida pelas células T CD4⁺ dentro de 1 a 2 horas após a ativação é a interleucina-2 (IL-2). A ativação também aumenta rapidamente a capacidade das células T de se ligar e de responder a IL-2, por meio da regulação da expressão do receptor de alta afinidade para a IL-2 ([Fig. 5-11](#)). O

receptor para IL-2 consiste em uma molécula com três cadeias. As células T virgens expressam duas cadeias sinalizadoras, mas não a cadeia que capacita o receptor a se ligar a IL-2 com alta afinidade. Poucas horas após sua ativação pelos antígenos e coestimuladores as células T produzem a terceira cadeia do receptor que, completo, é capaz de se ligar fortemente a IL-2. Assim, a IL-2 produzida por uma célula T que foi estimulada por um antígeno se liga preferencialmente à mesma célula T que a produziu e atua sobre ela, um exemplo da ação de citocinas autócrinas. As principais funções da IL-2 são de estimular a sobrevivência e a proliferação das células T, resultando no aumento do número das células T específicas do antígeno; a IL-2 foi originalmente chamada fator de crescimento de células T. (A IL-2 também é essencial para a manutenção de células T reguladoras, e, portanto, para controlar as respostas imunes, como discutido no [Cap. 9](#).) As células T CD4⁺ efetoras diferenciadas produzem diferentes tipos de citocinas, e as funções de algumas das principais citocinas são descritas posteriormente.

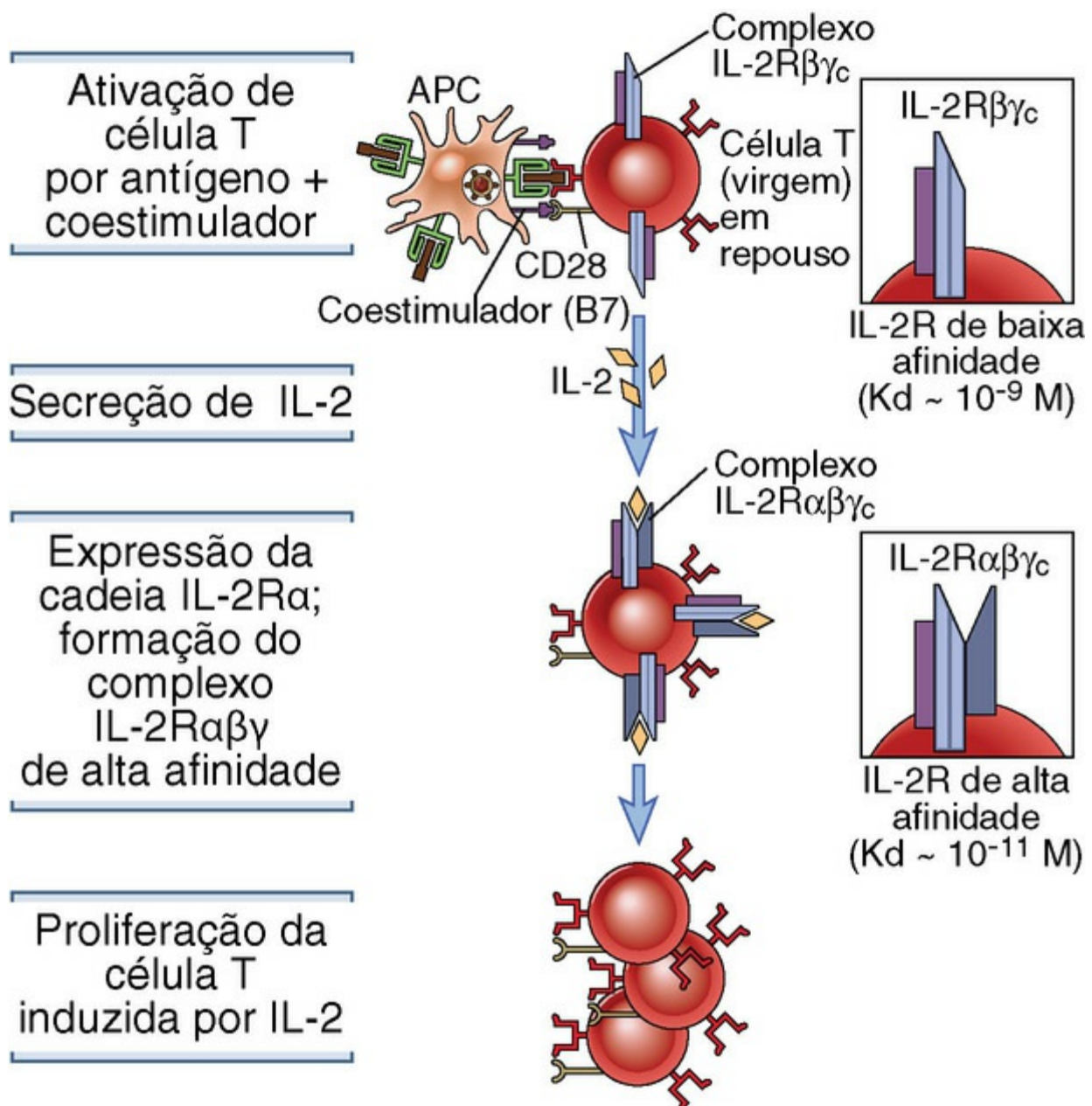


FIGURA 5-11 O papel da interleucina-2 (IL-2) e dos receptores para IL-2 na proliferação das células T.

As células T virgens expressam o complexo do receptor de baixa afinidade para IL-2 (IL-2R), formado pelas cadeias β e γ_c (γ_c significa γ comum, pois essa cadeia é um dos componentes dos receptores para várias outras citocinas). Ao serem ativadas pelo reconhecimento de um antígeno e pela coestimulação, as células produzem IL-2 e expressam a cadeia α do IL-2R, a qual se associa às cadeias β e γ_c para formar o receptor de alta afinidade para IL-2. A ligação da IL-2 ao seu receptor dá início à proliferação das células T que reconheceram o antígeno. APC, Célula apresentadora de antígeno.

Os linfócitos T CD8⁺ que reconhecem antígenos e coestimuladores não secretam grandes quantidades de IL-2, mas esses linfócitos proliferam de maneira prodigiosa durante as respostas imunes. O reconhecimento do antígeno e a coestimulação podem ser capazes de conduzir a proliferação de células T CD8⁺, ou a IL-2 pode ser fornecida pelas células T auxiliares CD4⁺ (Fig. 5-7).

Expansão Clonal

Os linfócitos T ativados pelos antígenos e a coestimulação começam a proliferar dentro de 1 ou 2 dias, resultando na expansão dos clones específicos para o antígeno (Fig. 5-12). Essa expansão fornece rapidamente uma grande população de linfócitos antígeno-específicos da qual podem ser geradas células efetoras para combater a infecção.

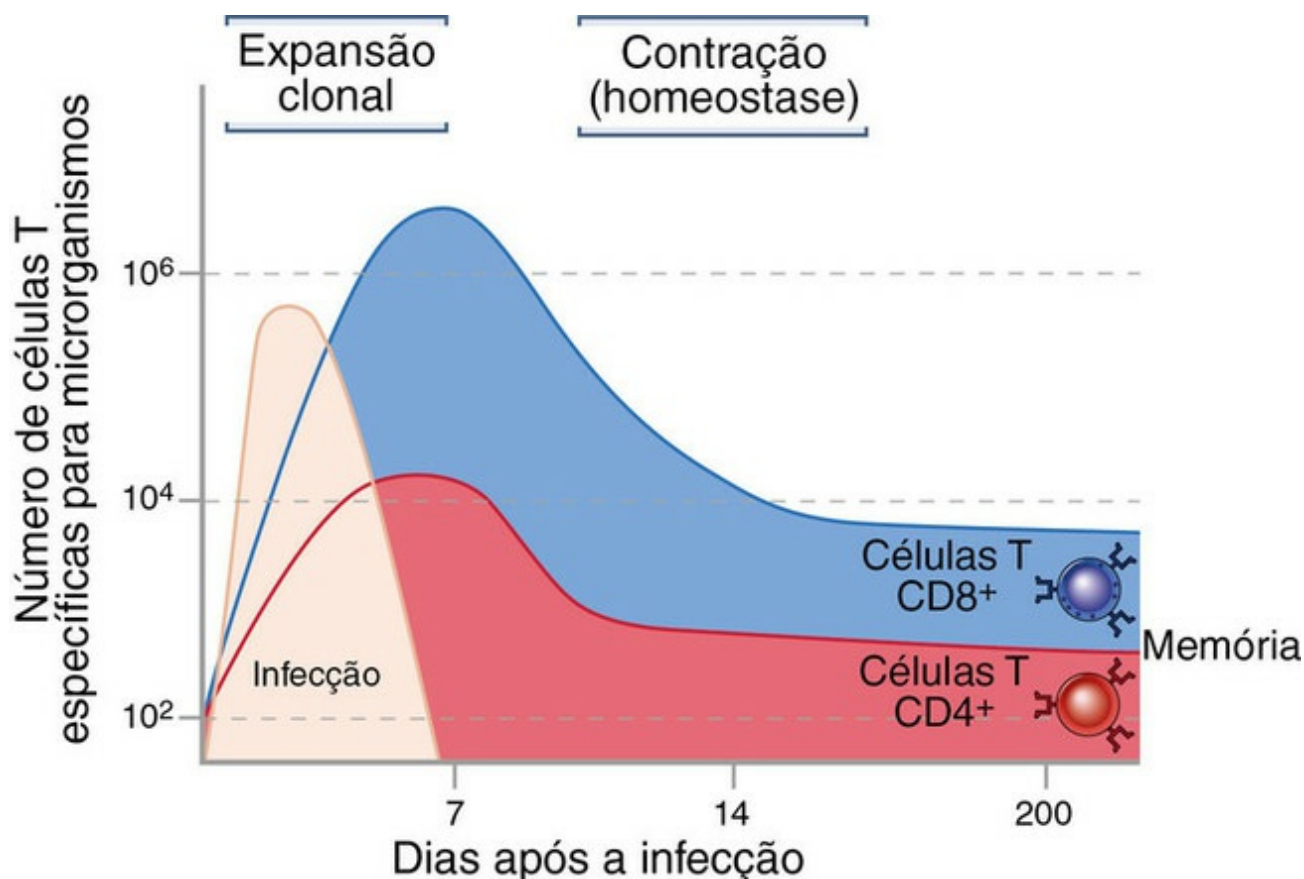


FIGURA 5-12 Expansão e declínio das respostas da célula T.

Os números de células T CD4⁺ e CD8⁺ específicos para vários antígenos e a expansão clonal e contração durante as respostas imunes são ilustrados. Os números são aproximados com base nos estudos de modelo microbiano e de outros antígenos em camundongos consanguíneos; em seres humanos, os números de linfócitos são aproximadamente 1.000 vezes maiores.

A magnitude da expansão clonal é notável, principalmente em relação às células T CD8⁺. Antes de uma infecção, o número de células T CD8⁺ específicas para qualquer um dos antígenos proteicos microbianos é de cerca de um para 10^5 ou 10^6 linfócitos no corpo. No auge de algumas infecções virais, o que pode ocorrer dentro de 1 semana após a infecção, até 10% a 20% de todos os linfócitos dos órgãos linfoides podem tornar-se específicos para os vírus causadores dessas infecções. Isso significa que os clones antígeno-específicos aumentaram mais de 10.000 vezes e que o tempo estimado para uma população dobrar é de cerca de 6 horas. Várias características dessa expansão clonal são surpreendentes. Em primeiro lugar, essa enorme expansão de células T específicas para um microrganismo não é acompanhada por um aumento detectável de células espectadoras que não reconhecem esse microrganismo. Em segundo lugar,

mesmo nas infecções causadas por microrganismos complexos que contêm muitos antígenos proteicos, a maioria dos clones expandidos é específica para apenas alguns peptídeos imunodominantes desses microrganismos, com frequência para menos de cinco deles.

A expansão das células T $CD4^+$ parece menor do que a das células $CD8^+$, provavelmente da ordem de 100 a 1.000 vezes. Essa disparidade na magnitude da expansão clonal das células T $CD8^+$ em relação à das células T $CD4^+$ pode refletir as diferenças nas funções dessas duas populações de células. Os CTL $CD8^+$ são células efetoras que exterminam as células infectadas por contato direto, e muitos CTL podem ser necessários para destruir grandes quantidades de células infectadas. Por sua vez, as células efetoras $CD4^+$ secretam citocinas que ativam outras células efetoras, então só há necessidade de um pequeno número de produtores de citocinas.

Dentro de 1 ou 2 semanas após sua ativação, algumas das células T expandidas foram diferenciadas em células efetoras e de memória e a maioria morrerá conforme os estímulos que iniciaram a resposta forem eliminados. O resultado é a contração dos clones expandidos e um retorno ao estado de equilíbrio inicial. Esse processo será discutido posteriormente.

Diferenciação de Células T Virgens em Células Efetoras

Uma parte da progênie das células T que proliferaram após terem sido estimuladas por um antígeno diferencia-se em células efetoras cuja função é erradicar as infecções. Esse processo de diferenciação resulta de alterações na expressão de genes (ativação de genes que codificam citocinas (nas células T $CD4^+$) ou de genes que codificam proteínas citolíticas (nos CTL $CD8^+$). A diferenciação começa junto com a expansão clonal, e as células efetoras diferenciadas surgem dentro de 3 ou 4 dias após a exposição aos microrganismos. Como mencionado anteriormente, essas células deixam os órgãos linfoides periféricos e migram para o local da infecção. Lá, as células efetoras encontram-se novamente com os antígenos microbianos que estimularam o seu desenvolvimento. Ao reconhecer o antígeno, as células efetoras respondem erradicando a infecção. As células efetoras das populações $CD4^+$ e $CD8^+$ realizam funções diferentes, e seus padrões de diferenciação são similarmente distintos. Algumas das células T auxiliares $CD4^+$ diferenciadas migram para os folículos linfoides nos órgãos linfoides, onde permanecem para ajudar as células B ([Cap. 7](#)).

Células efetoras da linhagem auxiliar $CD4^+$ funcionam para ativar fagócitos e linfócitos B expressando várias moléculas de superfície e secretando citocinas (Fig. 5-13). A proteína mais importante da superfície da célula envolvida na função efetora das células T $CD4^+$ é o ligante CD40, um membro de uma grande família de proteínas estruturalmente relacionadas com a citocina do fator de necrose tumoral (TNF). Nas células T $CD4^+$, o gene do *CD40L* é transcrito em resposta ao reconhecimento do antígeno e à coestimulação, e o resultado é a

expressão do CD40L na superfície das células T auxiliares após a ativação. O CD40L liga-se ao seu receptor, a CD40, que é expresso principalmente na superfície de macrófagos, linfócitos B e células dendríticas. O acoplamento do CD40 ativa essas células e, por essa razão, o CD40L é um componente importante da ativação de macrófagos e linfócitos B pelas células T auxiliares ([Caps. 6 e 7](#)). A interação do CD40L da superfície das células T com o CD40 da superfície das células dendríticas estimula a expressão de coestimuladores na superfície dessas APC e a produção de citocinas ativadoras de células T, fornecendo, dessa maneira, um mecanismo de retroalimentação positiva (amplificação) para a ativação de células T induzida pelas APC.

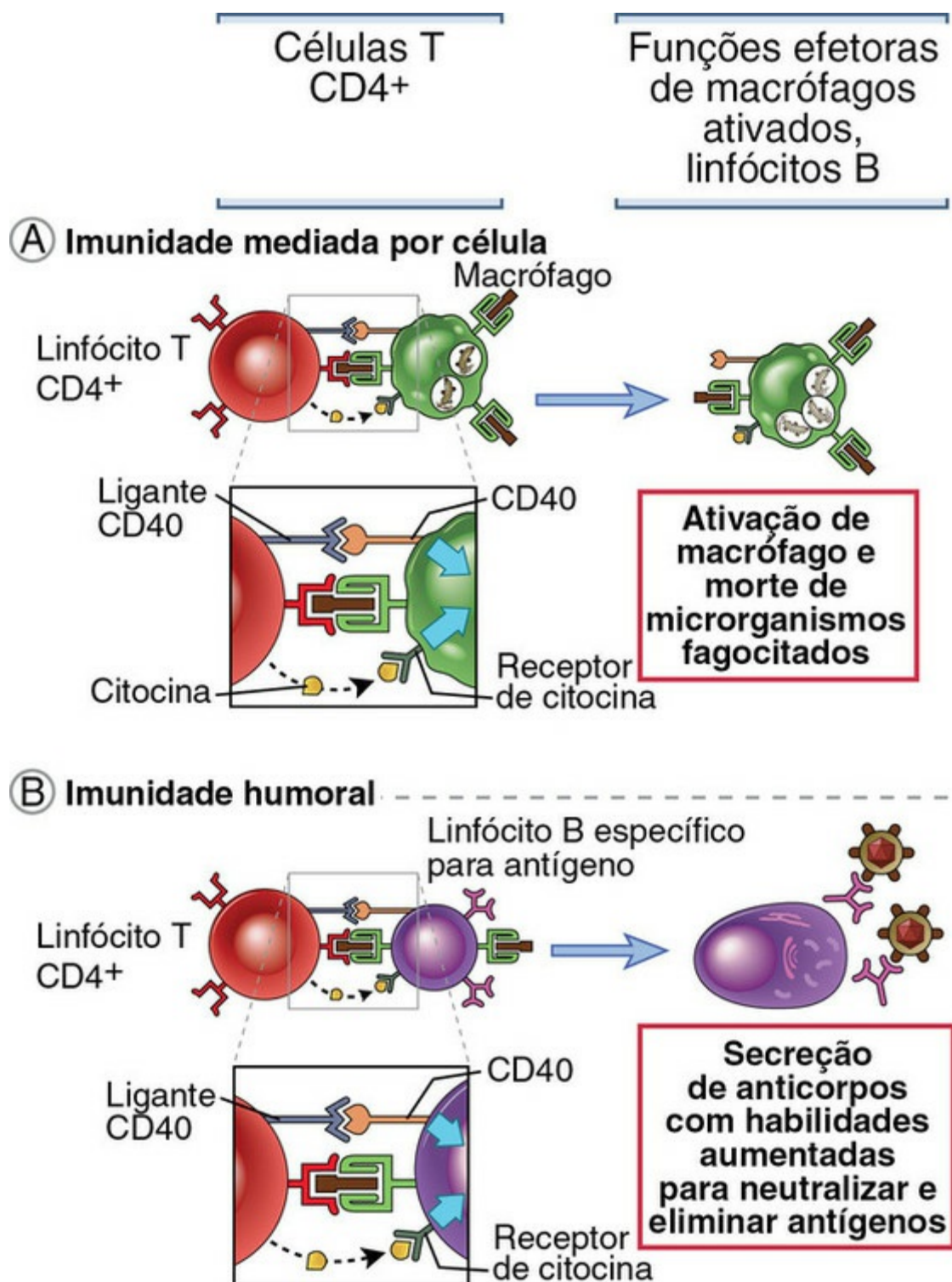


FIGURA 5-13 As moléculas envolvidas nas funções efetoras das células T auxiliares CD4⁺.

As células T CD4⁺ que se diferenciaram em células efetoras expressam o CD40L e secretam citocinas. CD40L liga-se ao CD40 presente na superfície de macrófagos ou de linfócitos B, e as citocinas se ligam a seus receptores situados na superfície dessas mesmas células. A combinação dos sinais liberados pela CD40 com aqueles liberados pelos receptores para citocinas (setas) ativa os macrófagos na CMI **(A)** e ativa as células B, que passam a produzir anticorpos nas respostas imunes humorais **(B)**.

Subgrupos de Células T Auxiliares CD4⁺ Distinguidos por Perfis de Citocinas

Na década de 1980, a análise da produção de citocina pelas células T auxiliares revelou que funcionalmente distintos subgrupos de células T CD4⁺ existiam, distinguidos pelas citocinas que eles produzem, e recentemente subconjuntos adicionais foram definidos. A existência desses subgrupos explica como o sistema imunológico responde diferentemente a diferentes microrganismos. Por exemplo, microrganismos intracelulares, como as micobactérias, são englobados por fagócitos, porém resistem ao extermínio intracelular. A resposta imune adquirida a tais microrganismos resulta na ativação dos fagócitos que destroem os microrganismos englobados. Em contraste, os parasitas helmínticos são grandes demais para serem fagocitados, e a resposta imune aos helmintos é dominada pela produção de anticorpos de imunoglobulina E (IgE) e ativação de eosinófilos. O anticorpo IgE liga-se aos helmintos, e os eosinófilos destroem os helmintos. Ambos os tipos de resposta imune dependem das células T auxiliares CD4⁺, mas, por muitos anos, a maneira como essas células T estimulavam esses diferentes mecanismos imunológicos causadores permaneceu obscura. Sabemos, agora, que estas respostas são mediadas por subgrupos funcionalmente distintos de células T efectoras CD4⁺ que produzem diferentes citocinas, como descrito a seguir.

As células T auxiliares CD4⁺ podem diferenciar-se em subgrupos de células efectoras que produzem grupos distintos de citocinas, os quais realizam funções diferentes (Fig. 5-14). Os subgrupos que foram definidos primeiro foram denominados células T_H1 e células T_H2 (relativas a células T auxiliares tipo 1 e células T auxiliares tipo 2); mais recentemente, uma terceira população foi identificada e chamada de T_H17, porque a sua citocina principal é a interleucina-17. (As células T reguladoras, outro subgrupo de células T CD4⁺, suprimem as respostas imunológicas e são discutidas no [Cap. 9](#), na parte de tolerância imunológica.) A existência desses subgrupos foi um marco importante na compreensão das respostas imunológicas e oferece excelentes modelos para estudar o processo de diferenciação celular. No entanto, deve-se notar que muitas células T CD4⁺ ativadas podem produzir várias misturas de citocinas e, portanto, não podem ser prontamente classificadas nesses subgrupos, podendo haver também uma considerável plasticidade nestas populações, de modo que um subgrupo pode se converter em outro sob certas condições. Além disso, as citocinas que são características desses subgrupos podem ser produzidas por outras células além dos linfócitos T CD4⁺. As contribuições destes outros tipos de células de defesa do hospedeiro e doenças inflamatórias não são totalmente compreendidas, mas são temas consideráveis para o interesse científico.

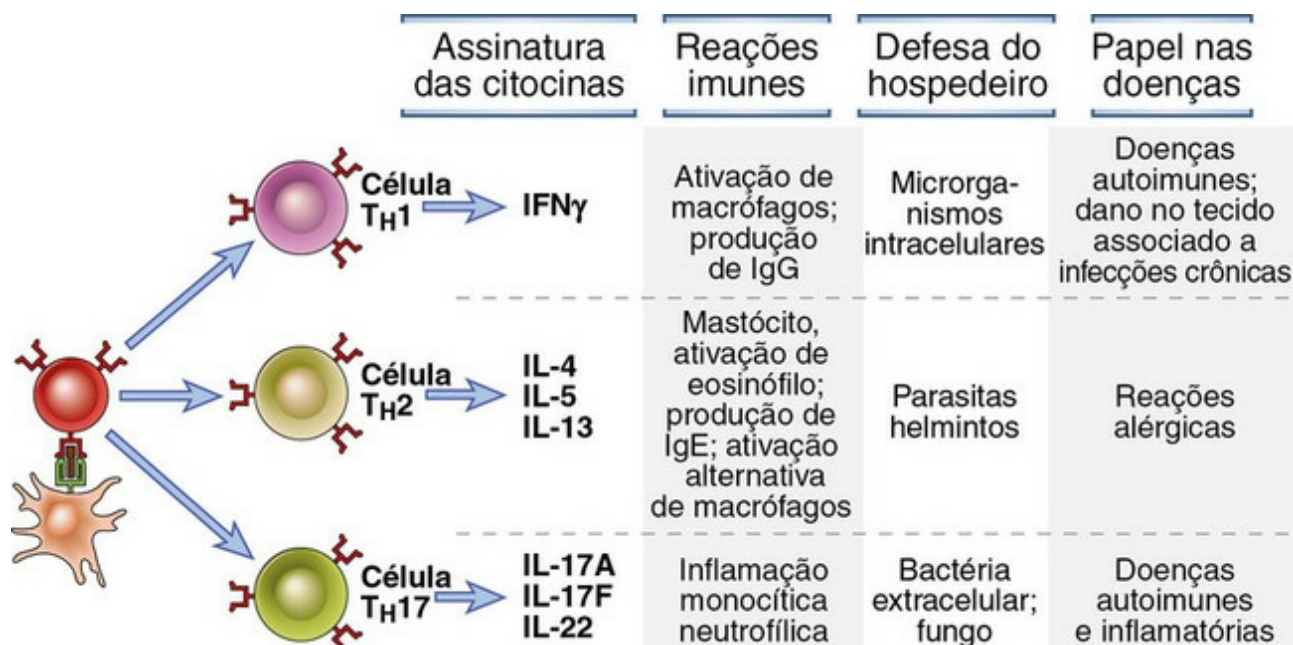


FIGURA 5-14 As características dos subgrupos de linfócitos T $CD4^+$ auxiliares.

Uma célula T $CD4^+$ pode se diferenciar em subclasses que produzem diferentes citocinas e desenvolvem diferentes funções efetoras. A tabela resume as principais diferenças entre os subgrupos de células T auxiliares T_H1 , T_H2 e T_H17 . Observe que muitas células T auxiliares não podem ser classificadas em seus subgrupos distintos e polarizados. IFN, Interferon; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina.

Funções de Outros Subgrupos das Células T $CD4^+$

O Subgrupo T_H1

As células T_H1 estimulam o englobamento mediado por fagócitos e o extermínio de microrganismos, o componente-chave da imunidade mediada por células (Fig. 5-15). A citocina mais importante produzida pelas células T_H1 é o **interferon- γ** ($IFN-\gamma$), assim chamado porque, quando descoberto, foi identificado como uma citocina que inibia infecções virais (ou interferia nelas). O $IFN-\gamma$ é um potente ativador de macrófagos, especialmente na capacidade dos macrófagos para matar microrganismos ingeridos (ativação clássica dos macrófagos). (Os IFN tipo I [Cap. 2] são citocinas antivirais muito mais potentes que o $IFN-\gamma$.) O $IFN-\gamma$ também estimula a produção de isótipos de anticorpos que promovem a fagocitose dos microrganismos, pois tais anticorpos ligam-se diretamente aos receptores para Fc da superfície dos fagócitos e ativam o complemento, gerando produtos que se ligam aos receptores para complemento dos fagócitos (Cap. 8). Devido a estas ações do $IFN-\gamma$, as células T_H1 são críticas para a ingestão e morte de microrganismos intracelulares em fagócitos. Indivíduos com mutações que afetam a geração ou a função das células T_H1 são extremamente suscetíveis a infecções por tais organismos, especialmente micobactérias atípicas, que são comuns no meio ambiente e, geralmente, não patogênicas em indivíduos

saudáveis. O IFN- γ também estimula a expressão de moléculas do MHC classe II e de coestimuladores B7 na superfície de macrófagos e células dendríticas, que podem servir para amplificar as respostas das células T.

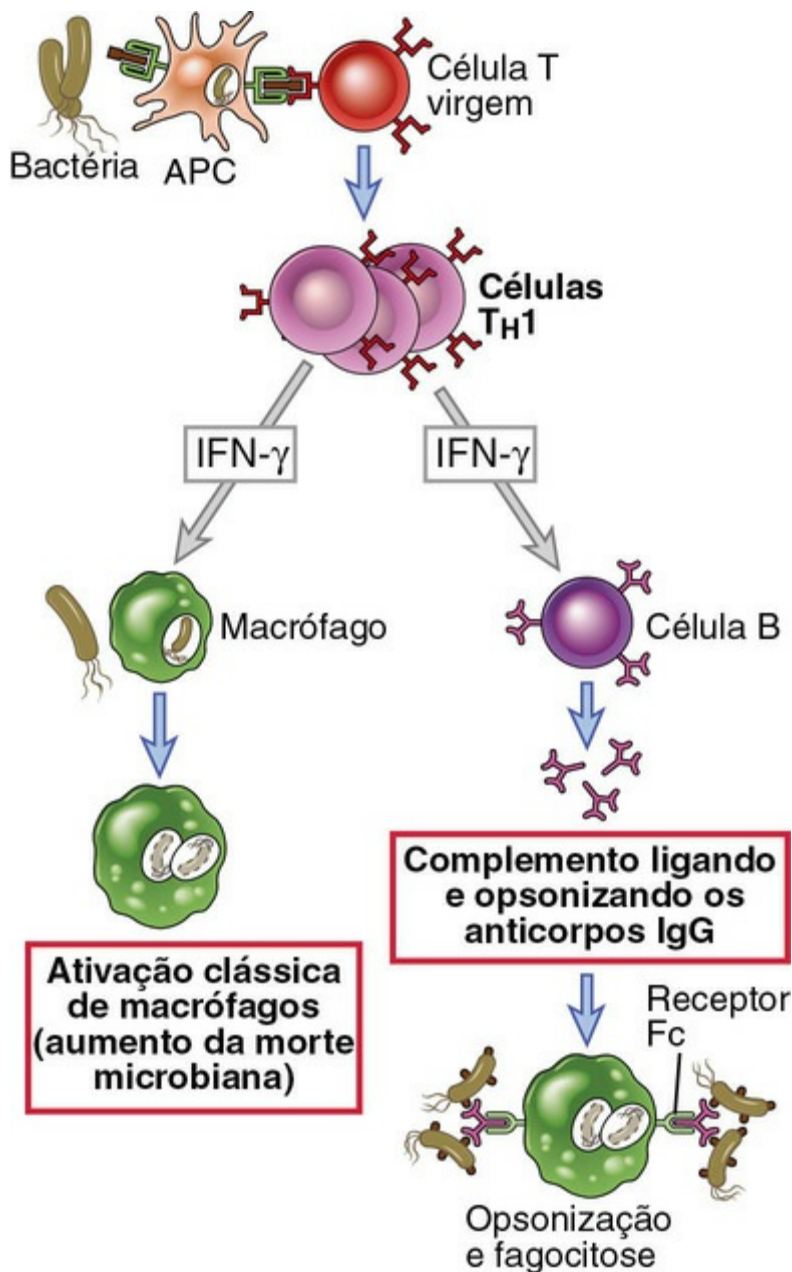


FIGURA 5-15 Funções das células TH1.

As células TH1 produzem a citocina interferon- γ (IFN- γ), que ativa os fagócitos que matam os microrganismos fagocitados (via clássica de ativação do macrófago) e estimula a produção de anticorpos que promovem o englobamento de microrganismos pelos fagócitos. O papel das células TH1 em respostas de anticorpos é mais bem documentado em camundongos do que em seres humanos. APC, Célula apresentadora de antígeno.

O Subgrupo TH2

As células TH2 estimulam a imunidade independente de fagócitos mediada por eosinófilos, a qual é eficaz, sobretudo, contra parasitas helmínticos (Fig. 5-16). As células TH2 produzem interleucina-4, que estimula a produção de anticorpos IgE,

e interleucina-5, que ativa eosinófilos. A IgE ativa os mastócitos e se liga aos eosinófilos. Essas reações mediadas por mastócitos e eosinófilos IgE-dependentes são importantes na morte de parasitas helmínticos. A IgE reveste os helmintos, os eosinófilos se ligam à IgE, os eosinófilos são ativados para liberar seus conteúdos granulares e as enzimas granulares matam os parasitas. Além disso, muitas das citocinas produzidas pelas células T_H2 , como IL-4 e IL-13, promovem a expulsão dos parasitas dos órgãos mucosos e inibem a entrada de microrganismos por meio da estimulação na secreção de muco. As citocinas das células T_H2 também ativam os macrófagos. Ao contrário da ativação mediada por T_H1 , a qual estimula a capacidade dos macrófagos de matar microrganismos ingeridos, a ativação de macrófagos mediada por T_H2 aumenta outras funções, como a síntese de proteínas da matriz extracelular envolvidas no reparo tecidual. Esse tipo de resposta tem sido chamado de ativação alternativa de macrófagos (Fig. 2-10). Algumas das citocinas produzidas pelas células T_H2 , como a IL-4, IL-10 e IL-13, inibem a ativação de macrófagos e suprimem a imunidade mediada pelas células T_H1 . Por essa razão, a eficácia das respostas imunes mediadas por células contra um microrganismo pode ser determinada pelo equilíbrio entre a ativação das células T_H1 e T_H2 em resposta a esse microrganismo. No [Capítulo 6](#) retornaremos a essa ideia e à sua importância nas doenças infecciosas.

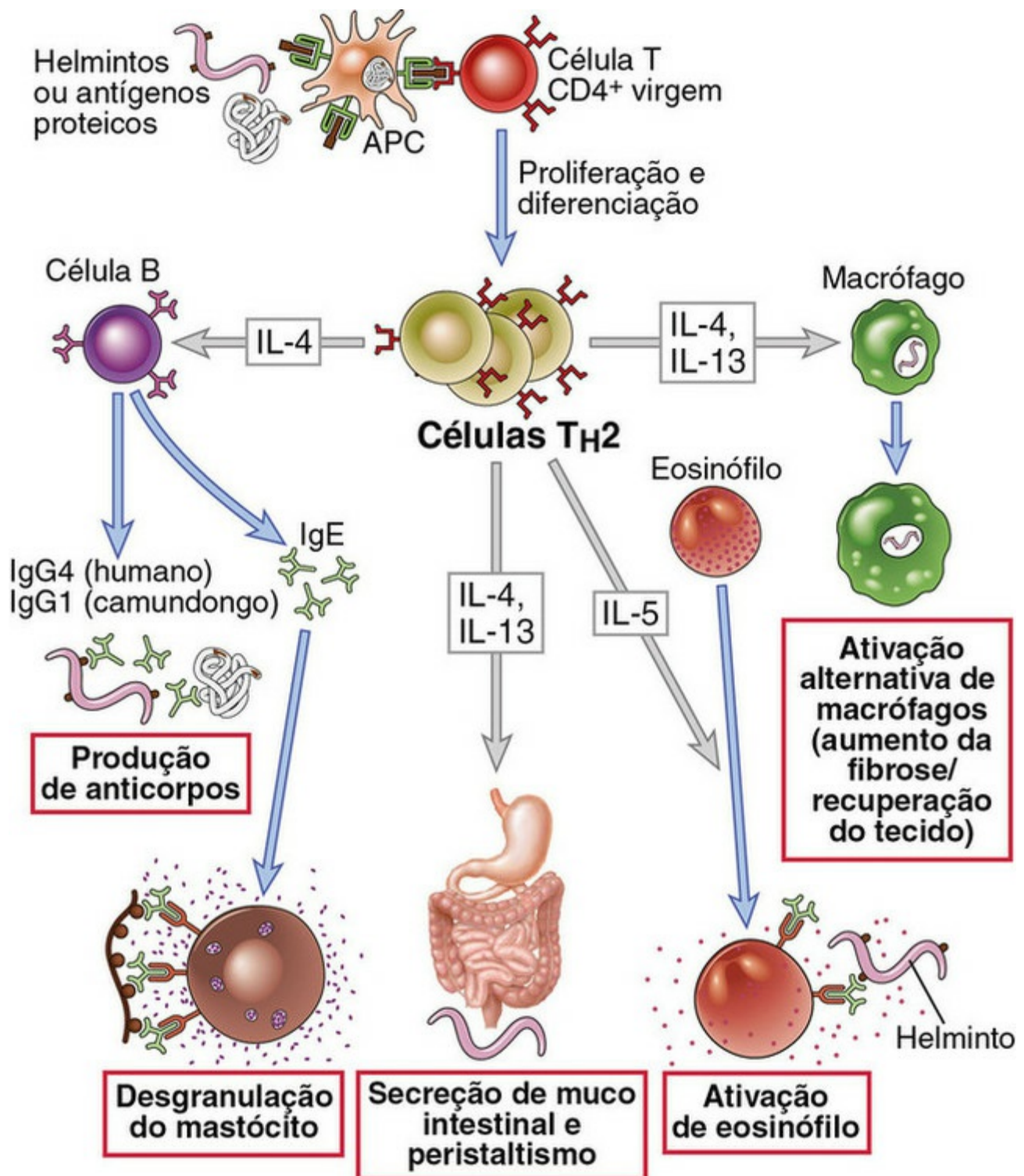


FIGURA 5-16 Funções das células TH2.

As células TH2 produzem a citocina interleucina-4 (IL-4), que estimula a produção do anticorpo imunoglobulina E (IgE), e a IL-5, que ativa os eosinófilos. A IgE participa da ativação dos mastócitos pelos antígenos proteicos e cobre os helmintos para que estes sejam destruídos pelos eosinófilos. As células TH2 estimulam a produção de outros isótipos de anticorpos que podem neutralizar os microrganismos e as toxinas, mas não opsonizam os microrganismos para a fagocitose ou ativam o complemento pela via clássica. APC, Célula apresentadora de antígeno; IL, interleucina.

O Subgrupo TH17

As células TH17 induzem a inflamação, que funciona para destruir as bactérias

extracelulares e fungos, e pode contribuir para várias doenças inflamatórias (Fig. 5-17). Esta subclasse foi descoberta devido à sua participação em modelos animais de doenças (esclerose múltipla, doença intestinal inflamatória e artrite reumatoide) e está sendo cada vez mais implicada nessas doenças em humanos. As células T_H17 secretam citocinas que recrutam leucócitos, principalmente neutrófilos, para os locais de reconhecimento de antígenos. Assim, estas células são importantes na defesa contra infecções bacterianas e fúngicas extracelulares. As mutações em genes envolvidos no desenvolvimento e nas funções destas células resultam na suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas e fúngicas, especialmente a candidíase mucocutânea.

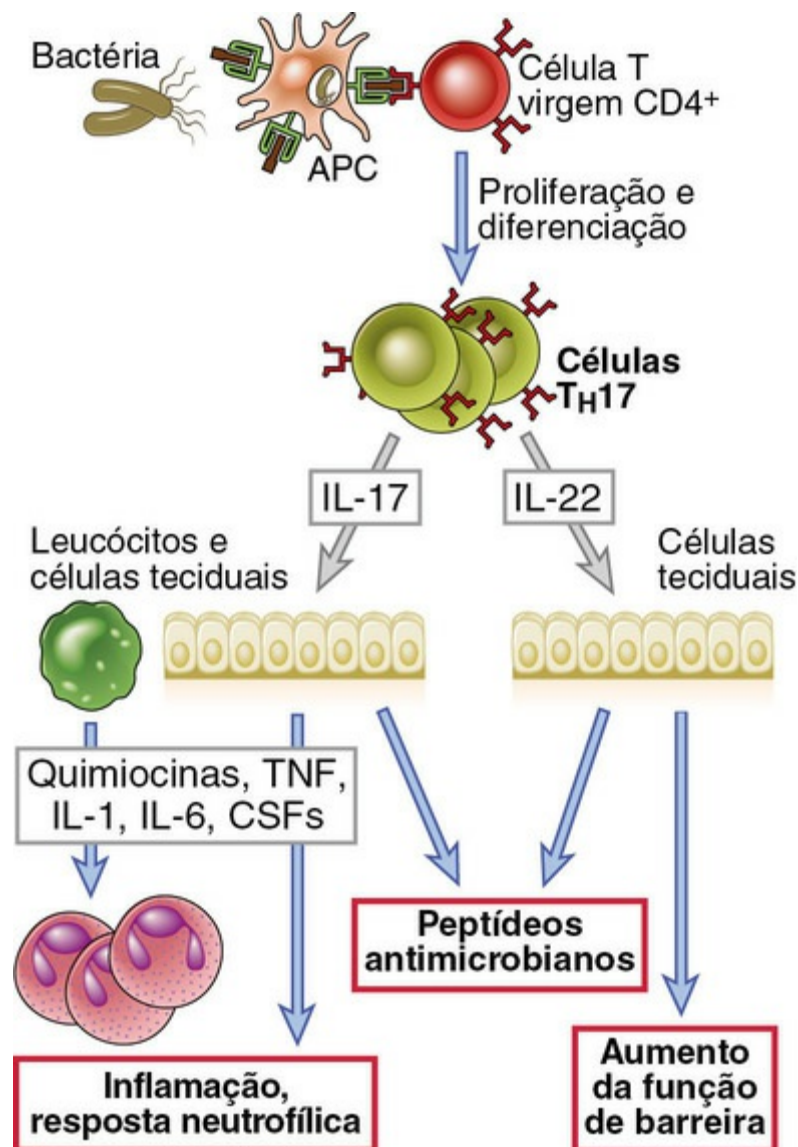


FIGURA 5-17 Funções das células T_H17 .

As células T_H17 produzem a citocina interleucina-17 (IL-17), que induz a produção de quimiocinas e outras citocinas a partir de diversas células, e estas recrutam neutrófilos (e monócitos, não mostrados) no local da inflamação. Algumas das citocinas formadas pelas células T_H17 , principalmente a IL-22, funcionam como uma barreira epitelial no trato intestinal e outros tecidos. APC, Célula apresentadora de antígeno; CSF, fatores estimuladores de colônia; TNF, fator de necrose tumoral.

Desenvolvimento dos Subgrupos T_H1, T_H2 e T_H17

O desenvolvimento desses subgrupos é um processo regulado pelos estímulos que as células T CD⁺ virgens recebem quando encontram antígenos microbianos (Fig. 5-18). Vários princípios importantes estão subjacentes a estas vias de diferenciação. Primeiramente, cada subgrupo é induzido da melhor forma em resposta aos tipos de microrganismos que o subgrupo está destinado a combater. Estes são excelentes exemplos de como a resposta imunológica adaptativa é especializada para proteger contra uma enorme variedade de microrganismos. Em segundo lugar, os sinais mais importantes para a diferenciação de linfócitos T CD4⁺ virgens em subgrupos distintos de células efetoras são as citocinas produzidas por APC e outras células no momento da estimulação do antígeno. O conjunto de citocinas secretadas por APC irá variar dependendo dos tipos de microrganismos, portanto a diferenciação das vias de células T CD4⁺ e os subgrupos de células T efetoras geradas são determinados pela natureza da infecção. Em terceiro lugar, cada um dos subconjuntos de células T efetoras produz citocinas que se amplificam e inibem os demais subgrupos. Assim, cada tipo de resposta se torna cada vez mais polarizada com a estimulação prolongada. Em quarto lugar, a diferenciação destes subgrupos está associada à ativação de fatores de transcrição que estimulam a produção de várias citocinas. Além disso, as mudanças epigenéticas nos *loci* do gene da citocina resultam em um compromisso com um perfil de citocinas em particular e, portanto, um subconjunto distinto. Exemplos desses fatores de transcrição são mostrados na Figura 5-18. Os fatores de transcrição mais importantes para os três subgrupos são T-bet, GATA-3 e RORγT para T_H1, T_H2 e T_H17, respectivamente. Eles trabalham em conjunto com fatores de transcrição chamados transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STAT, do inglês, *signal transducers and activators of transcription*) induzida por citocinas. Exatamente como estes reguladores de transcrição determinam as vias de diferenciação e como eles podem ser inibidos terapeuticamente são temas de intensa investigação. Além disso, embora nós tenhamos enfatizados vias de diferenciação únicas, as evidências sugerem que as células de um subgrupo podem passar para outro sob a influência das citocinas. A extensão e o significado de tal interconversão não são conhecidos.

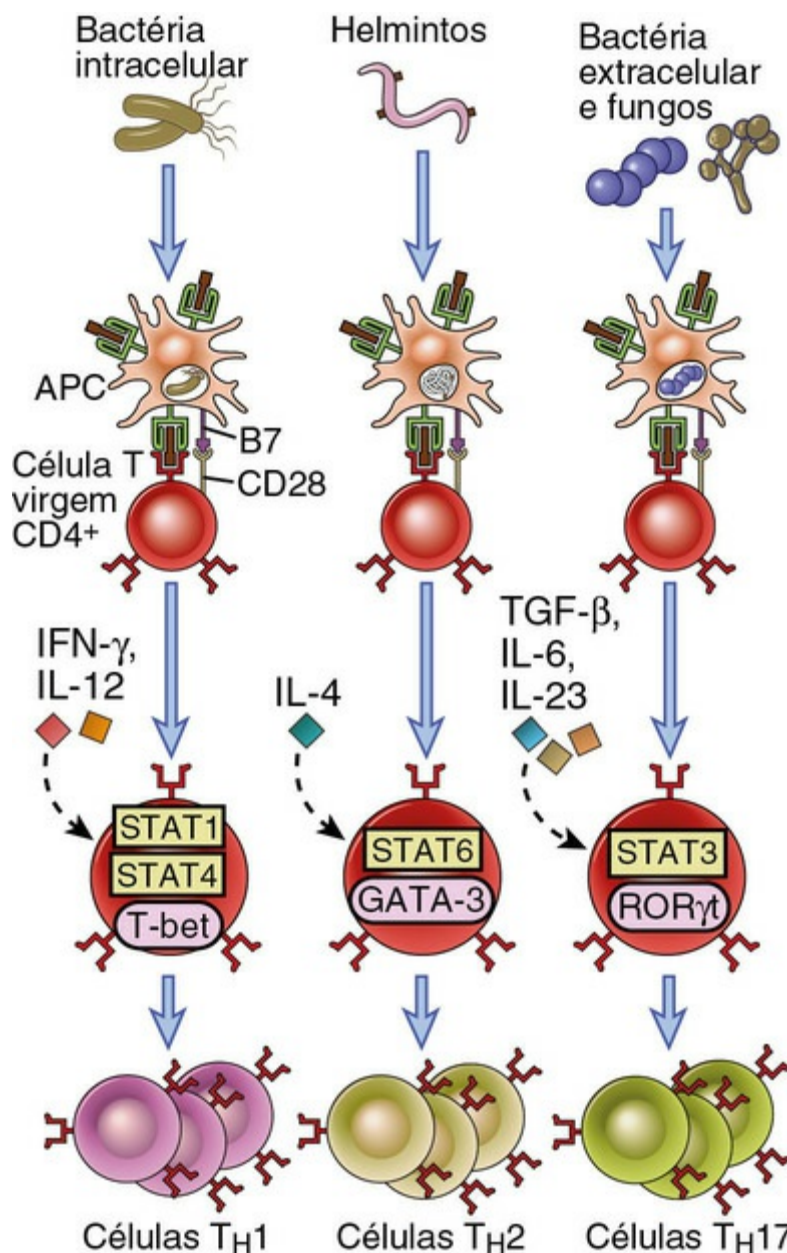


FIGURA 5-18 O desenvolvimento das células efectoras TH1, TH2 e TH17. Após ativação pelo antígeno e coestimuladores, as células T auxiliares virgens podem diferenciar-se em diversos subgrupos sob a influência de citocinas produzidas no local da ativação. As citocinas que induzem o desenvolvimento da TH1 incluem a interleucina-12 (IL-12), que é produzida pelas células apresentadoras de antígenos (APC) ativadas por microrganismos, como as células dendríticas e os macrófagos, e interferon- γ (IFN- γ) criado pelas células *natural killer* (NK). As células TH2 são induzidas pela IL-4, a qual pode ser produzida pelas próprias células T e por outras células, como mastócitos. A diferenciação de TH17 é acionada pelo fator transformante de crescimento- β (TGF- β), que pode ser criado por diversos tipos de células, em conjunto com citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1, e IL-23, que podem ser produzidas pelas APC. Os principais fatores de transcrição envolvidos na diferenciação de células T auxiliares incluem T-bet (para células TH1), GATA-3 (para células TH2) e ROR γ t (para células TH17), atuando em conjunto com o transdutor de sinal ativado pelas citocinas e as proteínas ativadoras de transcrição (STAT).

Diferenciação de TH1

A diferenciação de células T CD4⁺ T no subgrupo TH1 é guiada pela combinação

das citocinas IL-12 e IFN- γ (Fig. 5-18). Em resposta a muitas bactérias (especialmente as bactérias intracelulares) e vírus, as células dendríticas e os macrófagos produzem IL-12, e as células NK produzem o IFN- γ . Quando as células T virgens reconhecem os antígenos desses microrganismos, também são expostas à IL-12 e ao IFN- γ . Essas duas citocinas ativam fatores de transcrição que promovem a diferenciação das células T no subgrupo T_H1. As células T_H1 produzem o IFN- γ , que não somente mata os microrganismos, mas também promove mais desenvolvimento de T_H1 e inibe o desenvolvimento de células T_H2 e T_H17. Assim, IFN- γ polariza ainda mais a resposta ao subgrupo T_H1.

Diferenciação de T_H2

O desenvolvimento das células T_H2 é estimulado pela citocina interleucina-4 (Fig. 5-18). Esse fato é intrigante, porque a maior fonte de IL-4 são as células T_H2; então, como poderia a citocina induzir as células que a produzem? Parece que se um microrganismo infeccioso não elicitar a produção de IL-12 pelas APC, como pode ocorrer com helmintos, as próprias células T produzem IL-4. Da mesma maneira, os helmintos podem ativar células da linhagem mastocitária e eosinofílica a secretar IL-4. Em células T estimuladas por antígenos, a IL-4 ativa os fatores de transcrição que promovem a diferenciação do subgrupo T_H2, levando a uma maior produção de IL-4 e proporcionando, assim, a amplificação da resposta T_H2.

Diferenciação de T_H17

O desenvolvimento e a manutenção das células T_H17 (Fig. 5-18) requerem citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e IL-1, produzidas pelos macrófagos e células dendríticas; a IL-23, que está relacionada com a IL-12 e é produzida pelas mesmas células; e o fator transformante de crescimento- β (TGF- β), particularmente em camundongos. A IL-6, IL-1, e IL-23 são produzidas em resposta ao ataque de fungos e algumas bactérias.

Diferenciação das Células T CD8⁺ em CTL

Os linfócitos T CD8⁺ ativados por um antígeno e por coestimuladores diferenciam-se em linfócitos T citotóxicos que são capazes de destruir as células infectadas que expressam o antígeno. Os CTL destroem células infectadas por proteínas secretoras que entram nas membranas das células infectadas e facilitam a entrada de enzimas que induzem a apoptose das células infectadas. A diferenciação de células T CD8⁺ virgens totalmente ativas em CTL é acompanhada pela síntese das moléculas que compõem a maquinaria de destruição dessas células (Cap. 6).

Desenvolvimento de Linfócitos T de Memória

Uma parte dos linfócitos T ativados por antígenos diferencia-se em células T de memória de vida longa. As células de memória sobrevivem mesmo após a infecção ter sido erradicada e o antígeno não estar mais presente. Essas células T de memória podem ser encontradas nos órgãos linfoides, em vários tecidos periféricos, especialmente nas barreiras mucosas e na pele, e na circulação. As células de memória precisam de sinais enviados por certas citocinas, incluindo IL-7, a fim de permanecerem vivas. Não sabemos que fatores determinam se as células-filhas dos linfócitos estimulados por antígenos irão se diferenciar em células efetoras ou em células de memória. As células T de memória não continuam a produzir citocinas nem a destruir as células infectadas, mas podem fazê-lo rapidamente ao encontrar um antígeno que reconheçam. Portanto, as células de memória constituem uma população de linfócitos que espera a infecção retornar. Elas podem ser distinguidas de células efetoras e virgens por meio de vários critérios ([Cap. 1](#)). Um subgrupo de células T de memória, chamadas de células de memória central, povoa os tecidos linfoides e é responsável pela rápida expansão clonal após a reexposição ao antígeno. Outro subgrupo, chamado de células de memória efetoras, localiza-se na mucosa e em outros tecidos periféricos e medeia as funções efetoras rápidas após a reintrodução do antígeno a esses locais.

Declínio da Resposta Imune

Devido à notável expansão dos linfócitos antígeno-específicos no pico da resposta imunológica, espera-se que uma vez que a resposta esteja terminada o sistema retorne ao seu estado de equilíbrio, chamado de homeostase, de forma que ele esteja preparado para responder à próxima infecção por patógenos ([Fig. 5-12](#)). Durante a resposta, a sobrevivência e a proliferação das células T são mantidas pelo antígeno, por sinais coestimuladores das CD28 e por citocinas como a IL-12. Uma vez que a infecção e o estímulo para a ativação dos linfócitos tenham desaparecido, muitas das células que tinham proliferado em resposta aos antígenos são privadas desses sinais sobreviventes. Como resultado, essas células morrem por apoptose (morte celular programada). A resposta é reduzida em 1 ou 2 semanas após a infecção ser erradicada, e o único sinal de que a resposta imunológica mediada por célula T ocorreu é um conjunto de linfócitos de memória sobreviventes.

Vários mecanismos têm evoluído para ultrapassar os desafios que as células T enfrentam na geração de uma resposta imunológica mediada por células auxiliares. Em primeiro lugar, as células T virgens precisam encontrar o antígeno. Esse problema é resolvido pelas APC que capturam o antígeno e concentram-no nos órgãos linfoides especializados, por meio dos quais as células T virgens recirculam. Em segundo lugar, o tipo correto de linfócito T (*i.e.*, células T auxiliares CD4⁺ ou CTL CD8⁺) precisa responder aos antígenos presentes nos compartimentos extra e intracelular. Essa seletividade é determinada pela especificidade dos correceptores CD4 e CD8 pelas moléculas do MHC classes II e

I, respectivamente, e pela separação dos antígenos proteicos em extracelulares (vesiculares) e intracelulares (citossólicos) para a apresentação dos primeiros por moléculas do MHC classe II e dos últimos por moléculas classe I. Em terceiro lugar, as células T devem responder aos antígenos microbianos, mas não às proteínas inofensivas. Essa preferência por microrganismos é mantida, porque a ativação das células T requer a presença de coestimuladores cuja expressão na superfície das APC é induzida por microrganismos. Em quarto lugar, o reconhecimento de um antígeno por um pequeno número de células T precisa ser convertido em uma resposta grande o suficiente para ser eficaz. Isso ocorre por meio da expansão clonal robusta após a estimulação e por vários mecanismos de amplificação induzidos pelos microrganismos e ativados pelas próprias células T que levam a uma intensificação da resposta. Finalmente, a resposta tem de ser melhorada para combater diversos tipos de microrganismos. Isso é feito em grande parte pelo desenvolvimento de subgrupos especializados de células T efetoras.

Resumo

- ✱ Os linfócitos T são as células da imunidade mediada por células, o braço do sistema imunológico adquirido que combate os microrganismos intracelulares, os quais podem ser englobados por fagócitos e viver dentro dessas células ou podem infectar células não fagocitárias. Os linfócitos T também medeiam a defesa contra alguns microrganismos extracelulares e ajudam os linfócitos B a produzir anticorpos.
- ✱ As respostas dos linfócitos T são constituídas de etapas sequenciais: reconhecimento de microrganismos associados a células pelas células T virgens, expansão dos clones específicos para antígeno por meio da proliferação e diferenciação de algumas das progênes em células efetoras e células de memória.
- ✱ As células T utilizam seus receptores para antígenos para reconhecer os antígenos peptídicos apresentados pelas moléculas do MHC presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos (APC), que são responsáveis pela especificidade da resposta resultante, e os resíduos polimórficos das moléculas do MHC, que são responsáveis pela restrição das respostas das células T ao MHC.
- ✱ O reconhecimento de um antígeno pelo TCR desencadeia sinais que são liberados para o interior das células por moléculas associadas ao TCR (as cadeias CD3 e ζ) e pelos correceptores, CD4 e CD8, que reconhecem as moléculas do MHC classes II e I, respectivamente.
- ✱ A ligação das células T às APC é intensificada pelas moléculas de adesão, notadamente pelas integrinas, cuja afinidade por seus ligantes é aumentada pelo reconhecimento do antígeno pelo TCR.
- ✱ As APC expostas a microrganismos ou às citocinas produzidas como parte

das reações imunológicas inatas aos microrganismos expressam coestimuladores que se ligam aos receptores presentes na superfície das células T e liberam sinais secundários necessários para a ativação dessas células T.

- ✳ Os sinais bioquímicos desencadeados nas células T pelo reconhecimento e pela coestimulação de um antígeno resultam na ativação de vários fatores de transcrição que estimulam a expressão de genes que codificam citocinas, de receptores para citocinas e de outras moléculas envolvidas nas respostas das células T.
- ✳ Em resposta ao reconhecimento de um antígeno e à coestimulação, as células T secretam citocinas, que induzem a proliferação das células T estimuladas pelo antígeno e medeiam as funções causadoras das células T.
- ✳ As células T auxiliares CD4⁺ podem diferenciar-se em subgrupos de células efectoras que produzem grupos limitados de citocinas e realizam funções diferentes. As células T_H1, que produzem IFN- γ , ativam fagócitos para que estes eliminem os microrganismos englobados e estimulam a produção de anticorpos opsonizantes e anticorpos ligados ao complemento. As células T_H2, que produzem IL-4 e IL-5, estimulam a produção de IgE e ativam eosinófilos, os quais atuam principalmente na defesa contra helmintos. As células T_H17, que produzem IL-17, estão envolvidas em várias doenças inflamatórias e podem participar na defesa contra infecções bacterianas extracelulares e fúngicas.
- ✳ As células T CD8⁺ conhecem peptídeos de antígenos proteicos intracelulares (citossólicos) e podem precisar da ajuda das células T CD4⁺ para se diferenciar em CTL efetores. A função dos CTL é destruir as células que produzem antígenos microbianos citoplasmáticos.

Perguntas de revisão

1. Quais são os componentes do complexo TCR? Quais desses componentes são responsáveis pelo reconhecimento de um antígeno, e quais são responsáveis pela transdução de sinais?
2. Cite algumas das moléculas que, quando adicionadas ao TCR, são utilizadas pelas células T para iniciar suas respostas aos antígenos, e quais são as funções dessas moléculas?
3. O que é coestimulação? Qual é o significado fisiológico da coestimulação? Cite alguns dos pares ligante-receptor envolvidos na coestimulação.
4. Resuma as ligações existentes entre o reconhecimento de um antígeno, as principais vias bioquímicas da sinalização das células T e a produção de fatores de transcrição.
5. Qual é o principal fator de crescimento para as células T? Por que as células T

antígeno- específicas se expandem mais que outras células T (as espectadoras) quando expostas a um antígeno?

6. Quais são os principais subgrupos de células T auxiliares $CD4^+$ e como elas se diferenciam?

7. Que sinais são necessários para induzir as respostas das células T $CD8^+$?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Mecanismos Efetores da Imunidade Mediada por Células T

Funções das Células T na Defesa do Hospedeiro

TIPOS DE REAÇÕES IMUNES MEDIADAS POR CÉLULAS T

MIGRAÇÃO DE LINFÓCITOS T EM REAÇÕES IMUNES MEDIADAS POR CÉLULAS

FUNÇÕES EFETORAS DE LINFÓCITOS T AUXILIARES CD4⁺

Papel das Células T_H1 na Defesa do Hospedeiro

Papel das Células T_H17 na Defesa do Hospedeiro

Papel das Células T_H2 na Defesa do Hospedeiro

FUNÇÕES EFETORAS DOS LINFÓCITOS T CITOTÓXICOS CD8⁺

RESISTÊNCIA DE MICRORGANISMOS PATOGÊNICOS À IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS

RESUMO

A defesa do hospedeiro em que os linfócitos T servem como células efetoras é denominada **imunidade mediada por células**. As células T são essenciais para a eliminação de microrganismos que sobrevivem e se replicam no interior de células e para a erradicação de infecções por alguns microrganismos extracelulares, com frequência pelo recrutamento de outras células para eliminar os patógenos infecciosos. As respostas imunes mediadas por células começam pela ativação de células T virgens que proliferam e se diferenciam em células efetoras. Essas células T efetoras eliminam os microrganismos associados a células, com frequência agindo em cooperação com macrófagos e com outros leucócitos. Descrevemos no [Capítulo 3](#) a função das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) na apresentação de antígenos de microrganismos intracelulares para o reconhecimento pelos linfócitos T, e discutimos no [Capítulo 5](#) como as células T virgens reconhecem esses antígenos em órgãos linfóides e evoluem para células efetoras. Neste capítulo, abordamos as seguintes questões:

- Como os linfócitos T efetores localizam micróbios intracelulares em qualquer local do corpo?
- Como as células T efetoras erradicam as infecções por esses microrganismos?
- Qual é o papel dos macrófagos e de outros leucócitos na destruição de patógenos infecciosos?

Tipos de reações imunes mediadas por células T

Dois tipos de reações imunes mediadas por células são designados para eliminar diferentes tipos de microrganismos. As células T auxiliares $CD4^+$ secretam citocinas que recrutam e ativam outros leucócitos para fagocitar (ingerir) e destruir microrganismos. As células T citotóxicas $CD8^+$ (CTL, do inglês, *cytotoxic T lymphocytes*) matam qualquer célula infectada contendo proteínas microbianas no citosol ou no núcleo, eliminando os reservatórios celulares de infecção (Fig. 6-1). As infecções microbianas podem ocorrer em qualquer ponto do corpo, e alguns patógenos infecciosos são capazes de infectar células do hospedeiro e de viver dentro delas. Os microrganismos patogênicos que infectam células do hospedeiro e sobrevivem no interior delas incluem (1) muitas bactérias, fungos e alguns protozoários que são ingeridos por fagócitos, mas resistem aos mecanismos de destruição desses fagócitos e, por isso, sobrevivem em vesículas ou no citoplasma, e (2) vírus que infectam células fagocitárias e não fagocitárias e vivem e se replicam no citoplasma dessas células (Cap. 5, Fig. 5-1). As diferentes classes de células T diferem quanto à localização celular dos microrganismos por elas reconhecidos e à natureza das reações por elas evocadas. De modo geral, as células T $CD4^+$ reconhecem antígenos de microrganismos em vesículas fagocitárias e secretam citocinas que recrutam e ativam leucócitos que matam os microrganismos, enquanto as células $CD8^+$ reconhecem antígenos de microrganismos que estão presentes no citosol e destroem as células infectadas.

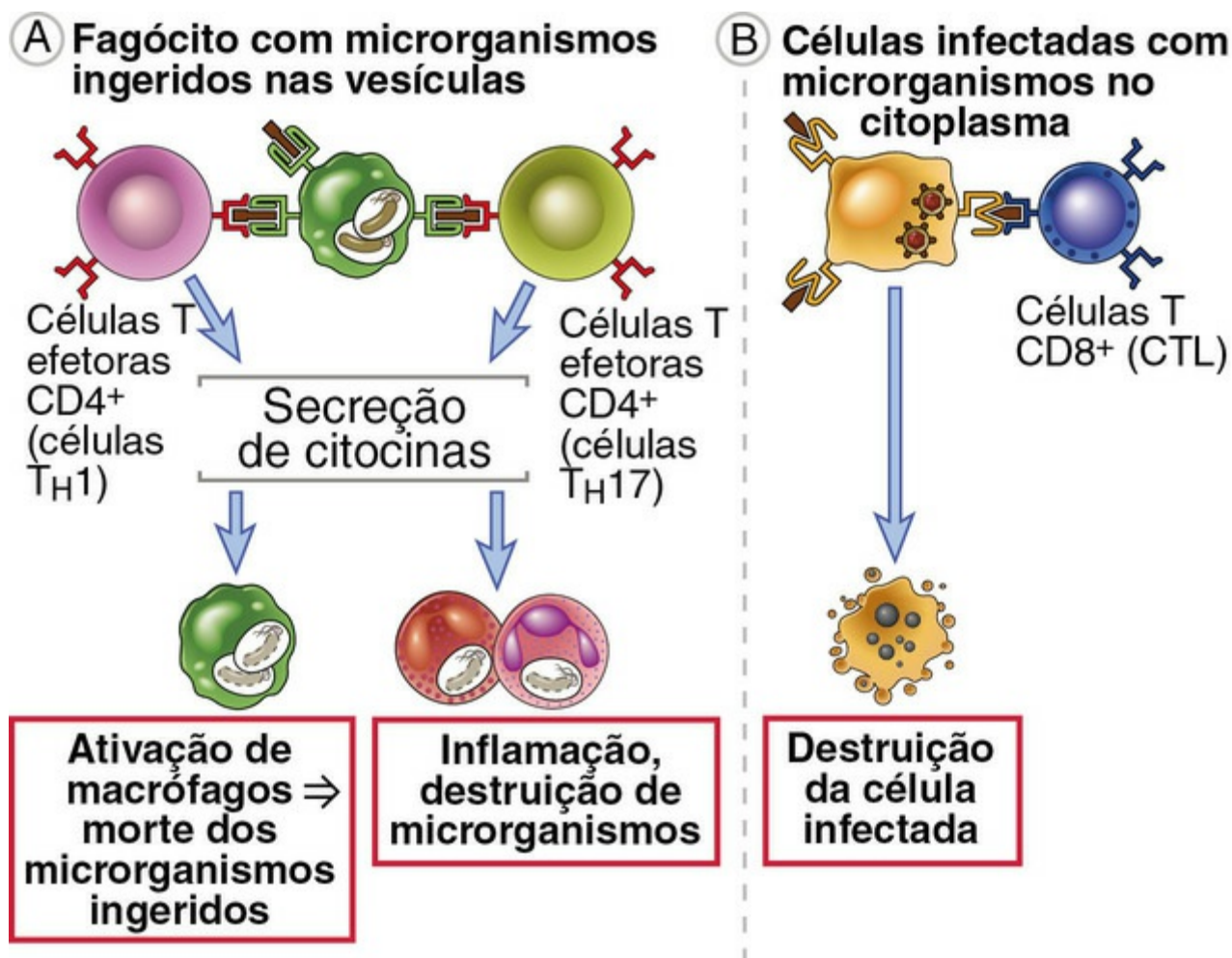


FIGURA 6-1 Imunidade mediada por células contra microrganismos intracelulares.

A, Células T auxiliares efectoras dos subgrupos CD4⁺ T_H1 e T_H17 reconhecem antígenos microbianos e secretam citocinas que recrutam leucócitos (inflamação) e ativam fagócitos para matar os microrganismos. As células T CD8⁺ também produzem citocinas que induzem inflamação e ativam macrófagos (não mostrados). **B**, Os linfócitos T citotóxicos (CTL) CD8⁺ destroem células infectadas por microrganismos no citoplasma.

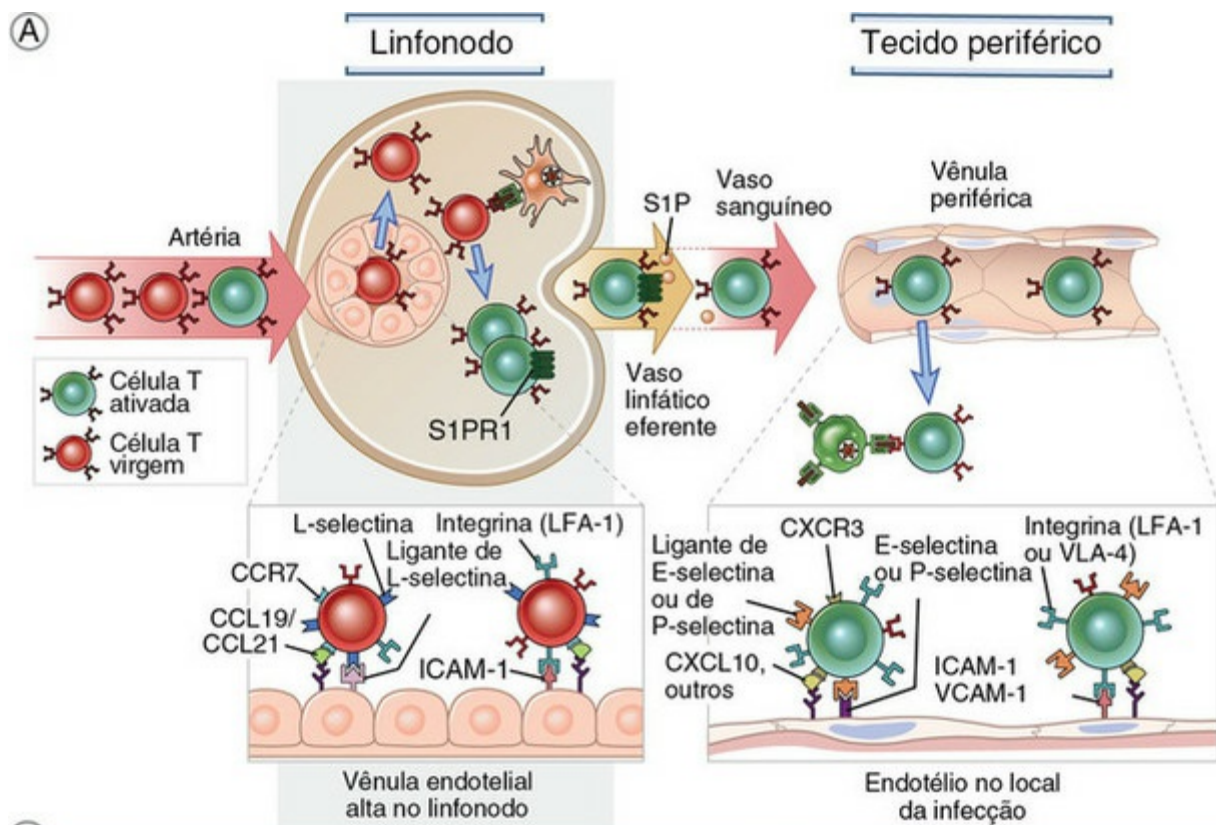
As reações imunes mediadas por células T consistem em múltiplas etapas (Cap. 5, Fig. 5-2). As células T virgens são estimuladas por antígenos microbianos nos linfonodos e no baço, dando origem a células T efectoras cuja função é a de erradicar microrganismos intracelulares. As células T efectoras diferenciadas migram então para o local da infecção. Nesses locais, os fagócitos que ingeriram os microrganismos para vesículas intracelulares apresentam fragmentos peptídicos de proteínas microbianas ligados a moléculas MHC classe II na superfície celular para reconhecimento pelas células T efectoras CD4⁺. Os antígenos peptídicos derivados de microrganismos vivendo no citosol de células infectadas são apresentados por moléculas MHC classe I para o reconhecimento por células T efectoras CD8⁺. O reconhecimento de antígenos ativa as células T efectoras a executar sua tarefa de eliminar os patógenos infecciosos. Portanto, na CMI, as células T reconhecem antígenos proteicos em dois estágios. Em primeiro lugar, células T virgens reconhecem antígenos em tecidos linfoides e respondem proliferando e se diferenciando em células efectoras (Cap. 5). Segundo, células T

efetoras reconhecem os mesmos antígenos em qualquer lugar do corpo e respondem eliminando esses microrganismos.

Este capítulo descreve inicialmente como as células T efetoras diferenciadas localizam microrganismos nos tecidos e depois como as células T CD4⁺ e CD8⁺ eliminam esses microrganismos.

Migração de linfócitos T em reações imunes mediadas por células

Para que venham a ocorrer as respostas imunes mediadas por células T a uma infecção, as células T têm de tomar parte em dois tipos de atividade migratória. Em primeiro lugar, células T virgens têm de migrar entre o sangue e os tecidos linfoides em todo o corpo até encontrar células dendríticas em um linfonodo ou no baço que apresentem os antígenos reconhecidos por células T ([Cap. 3](#)). Segundo, depois que as células T virgens são ativadas e se diferenciam em clones expandidos de células T efetoras, essas células T têm de migrar de volta aos locais de infecção, nos quais elas funcionam destruindo microrganismos. A migração das células T virgens e das células T efetoras é controlada por três famílias de proteínas – selectinas, integrinas e quimiocinas – que regulam a migração de todos os leucócitos, conforme descrito no [Capítulo 2](#). As vias de migração de células T virgens e de células T efetoras diferem significativamente devido à expressão seletiva de diferentes moléculas de adesão e receptores para quimiocinas em células T virgens *versus* células T efetoras, juntamente com a expressão seletiva de moléculas de adesão endotelial e quimiocinas em tecidos linfoides e em locais de inflamação ([Fig. 6-2](#)).



B

Receptor para o direcionamento das células T	Ligante em célula endotelial	Função do par receptor: ligante
Células T virgens		
L-selectina	Ligante de L-selectina	Adesão de células T virgens à vênula endotelial alta (HEV) no linfonodo
LFA-1 (β_2 -integrina)	ICAM-1	Parada estável na (HEV)
CCR7	CCL19 ou CCL21	Ativação de integrinas e da quimiotaxia
Células T ativadas (efetoras e de memória)		
Ligante de E-selectina e de P-selectina	E-selectina ou P-selectina	Adesão inicialmente fraca de células T efetoras e de memória ao endotélio ativado por citocinas no local periférico de infecção
LFA-1 (β_2 -integrina) ou VLA-4 (β_1 -integrina)	ICAM-1 ou VCAM-1	Parada estável sobre o endotélio ativado por citocinas no local periférico de infecção
CXCR3, outros	CXCL10, outros	Ativação de integrinas e da quimiotaxia

FIGURA 6-2 Migração de linfócitos T virgens e efetores.

A, Os linfócitos T virgens se dirigem aos linfonodos em consequência da ligação de L-selectina e de integrina a seus ligantes em vênulas endoteliais altas (HEV). As quimiocinas expressas nos linfonodos se ligam a receptores nas células T virgens, estimulando a adesão dependente da integrina e a migração através da HEV. O fosfolipídio esfingosina 1-fosfato (S1P) contribui para a saída das células T dos linfonodos, por se ligar ao receptor, designado como S1PR1 (receptor para esfingosina 1-fosfato tipo 1). Os linfócitos T ativados, incluindo células efetoras, se dirigem aos locais de infecção em tecidos periféricos e essa migração é mediada por E-selectina e P-selectina, por integrinas e por quimiocinas secretadas nos locais de inflamação. **B**, Essa tabela resume as funções dos principais receptores para o direcionamento das células T e seus ligantes. ICAM-1, Molécula de adesão intercelular-1; LFA-1, antígeno associado à função dos leucócitos 1; VCAM-1, molécula de adesão a células vasculares-1; VLA-4, antígeno muito tardio-4.

As células T virgens expressam a molécula de adesão celular L-selectina (CD62L) e o receptor para quimiocinas CCR7, que medeiam sua migração seletiva para os linfonodos por vasos especializados designados como **vênulas endoteliais altas** (HEV, do inglês, *high endothelial venules*) (Fig. 6-2). Essas HEV estão localizadas nas zonas de células T dos tecidos linfoides e são revestidas por células endoteliais especializadas, que expressam ligantes carboidratos que se ligam à L-selectina. As HEV também apresentam quimiocinas produzidas unicamente em tecidos linfoides que fixam CCR7. As células T virgens no sangue executam interações de rolagem mediadas por L-selectina com a HEV, possibilitando que as quimiocinas se liguem a CCR7 sobre a célula T. O receptor CCR7 transduz sinais intracelulares que ativam a integrina LFA-1 (antígeno associado à função leucocitária-1) na célula T virgem a se ligar firmemente a seu ligante ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) na HEV, ocasionando a parada das células T em rolagem. Essas células T saem, então, do vaso pelas junções endoteliais e permanecem na zona de células T do linfonodo devido às quimiocinas aí presentes. Em consequência disso, muitas células T virgens transportadas pelo sangue em uma HEV migram para a zona de células T do estroma linfonodal. Isso acontece constantemente em todos os linfonodos e tecidos linfoides de mucosa no corpo. As células T efetoras não expressam CCR7 nem L-selectina e por isso não são atraídas para os linfonodos.

O fosfolípide esfingosina 1-fosfato (S1P) desempenha um papel-chave na entrada e na saída de células T pelos linfonodos. Os níveis de S1P no sangue e na linfa são mais altos que no interior dos linfonodos. S1P se liga a seu receptor e reduz assim a expressão deste, o que mantém baixa a expressão do receptor em células T virgens circulantes. Uma célula T virgem que entre no linfonodo é exposta a concentrações mais baixas de S1P, e a expressão do receptor começa a aumentar. Caso não reconheça nenhum antígeno, a célula T sai do linfonodo por vasos linfáticos eferentes, seguindo o gradiente de S1P do linfonodo para a linfa. Se a célula T encontrar efetivamente antígenos específicos e for ativada, a expressão na superfície do receptor para S1P é suprimida por vários dias. Em consequência disso, células T ativadas recentemente permanecem no linfonodo por um tempo suficiente para apresentar expansão clonal e diferenciação. Quando esse processo se completa, o receptor para S1P é novamente expresso na superfície celular; ao mesmo tempo, as células perdem a expressão de L-selectina e de CCR7, que atraíram as células T virgens para os linfonodos. As células T ativadas, portanto, são levadas para fora dos linfonodos na linfa de drenagem, que transporta então as células para a circulação. A consequência final dessas alterações é que células T efetoras diferenciadas saem dos linfonodos e passam à circulação. A importância da via do S1P foi destacada pelo desenvolvimento de um fármaco (fingolimod) que se liga ao receptor para S1P e bloqueia a saída de células T dos linfonodos. Esse fármaco foi aprovado para o tratamento da doença inflamatória esclerose múltipla.

As células T efetoras migram para locais de infecção, porque essas células

expressam moléculas de adesão e receptores para quimiocinas que se ligam aos ligantes expressos ou apresentados no endotélio vascular como resultado das respostas imunes inatas contra microrganismos. O processo de diferenciação dos linfócitos T virgens em células efetoras, descrito no [Capítulo 5](#), se acompanha de alterações nas coleções de moléculas de adesão e de receptores para quimiocinas expressos sobre essas células ([Fig. 6-2](#)). A migração de células T ativadas para os tecidos periféricos é controlada pelas mesmas interações envolvidas na migração de outros leucócitos para os tecidos ([Cap. 2, Fig. 2-16](#)). Resumindo, as células T ativadas expressam altos níveis dos ligantes glicoproteicos para E-selectinas e P-selectinas e das integrinas LFA-1 e VLA-4 (antígeno muito tardio 4). O endotélio, no local da infecção, é exposto a citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-1 (IL-1), que agem sobre as células endoteliais no sentido de aumentar a expressão de E-selectinas e de P-selectinas, assim como de ligantes para integrinas, especialmente ICAM-1 e a molécula de adesão a células vasculares 1 (VCAM-1), o ligante para a integrina VLA-4. As células T efetoras que estão passando pelos vasos sanguíneos no local de infecção se ligam inicialmente a selectinas endoteliais, ocasionando interações de rolagem. As células T efetoras também expressam receptores para quimiocinas que são produzidas por macrófagos e por células endoteliais nesses locais inflamatórios e são apresentadas sobre a superfície do endotélio. As células T em rolagem reconhecem essas quimiocinas, ocasionando maior afinidade de ligação das integrinas por seus ligantes e uma adesão firme das células T ao endotélio. Depois que estão paradas no endotélio, as células T efetoras ocupam outras moléculas de aderência nas junções entre as células endoteliais, passando através dessas junções para o tecido. Quimiocinas que foram produzidas por macrófagos e por outras células nos tecidos estimulam a motilidade das células T em transmigração. A consequência final dessas interações moleculares entre as células T e as células endoteliais é que as células T migram para fora dos vasos sanguíneos para o local de infecção. As células T virgens não expressam ligantes para E-selectina ou para P-selectina e não expressam receptores para quimiocinas produzidas em locais inflamatórios. Portanto, as células T virgens não migram para locais de infecção ou de lesão tecidual.

O direcionamento das células T efetoras a um local de infecção é independente do reconhecimento de antígenos, mas linfócitos que reconhecem antígenos microbianos são retidos e ativados preferencialmente no local. O direcionamento das células T efetoras a locais de infecção depende principalmente de moléculas de adesão e de quimiocinas. Por esta razão, toda e qualquer célula T presente no sangue, independentemente da especificidade antigênica, pode entrar no local de qualquer infecção. Essa migração não seletiva aumenta presumivelmente ao máximo as chances de linfócitos efetores entrarem em tecidos em que possam encontrar os microrganismos que eles reconhecem. As células T efetoras que saem da circulação e que reconhecem especificamente antígenos microbianos apresentados especificamente por células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*) teciduais locais se tornam reativadas e contribuem

para a destruição do microrganismo na APC. Uma das consequências dessa reativação é um aumento na expressão de integrinas VLA sobre as células T. Algumas dessas integrinas se ligam especificamente a moléculas presentes na matriz extracelular, como ácido hialurônico e fibronectina. Em consequência disso, os linfócitos estimulados por antígenos aderem firmemente às proteínas da matriz tecidual próximas ao antígeno, o que pode servir para manter as células nos locais de inflamação. Essa retenção seletiva contribui para o acúmulo de mais e mais células T específicas dos antígenos microbianos no local de infecção.

Devido a essa sequência de eventos de migração de células T, as respostas imunes mediadas por células T a infecções são iniciadas e executadas com eficiência, independentemente do local da infecção. Em contraste com a ativação de células T virgens, que requer a apresentação de antígenos e a coestimulação por células dendríticas, as células efetoras diferenciadas são menos dependentes da coestimulação. Portanto, a proliferação e a diferenciação de células T virgens se limitam a órgãos linfoides, em que as células dendríticas (que expressam coestimuladores em abundância) apresentam antígenos, mas as funções das células T efetoras podem ser reativadas por qualquer célula do hospedeiro apresentando peptídeos microbianos ligados a moléculas MHC, não apenas por células dendríticas.

Como os linfócitos T auxiliares $CD4^+$ e os CTL $CD8^+$ empregam mecanismos distintos para combater infecções, vamos discutir individualmente os mecanismos efetores dessas classes de linfócitos. Concluímos descrevendo como as duas classes de linfócitos podem cooperar para eliminar microrganismos intracelulares.

Funções efetoras de linfócitos T auxiliares $CD4^+$

A imunidade mediada por células contra patógenos foi descoberta como uma forma de imunidade a uma infecção bacteriana intracelular que podia ser transferida de células de animais imunes para aqueles não expostos anteriormente (reconhecidas atualmente como sendo linfócitos T), porém não por anticorpos séricos (Fig. 6-3). Sabe-se desde os primeiros estudos que a especificidade da CMI contra diferentes microrganismos é uma função dos linfócitos, mas a eliminação dos micróbios é uma função dos macrófagos ativados. Os papéis dos linfócitos T e dos fagócitos na CMI já estão atualmente bem esclarecidos.

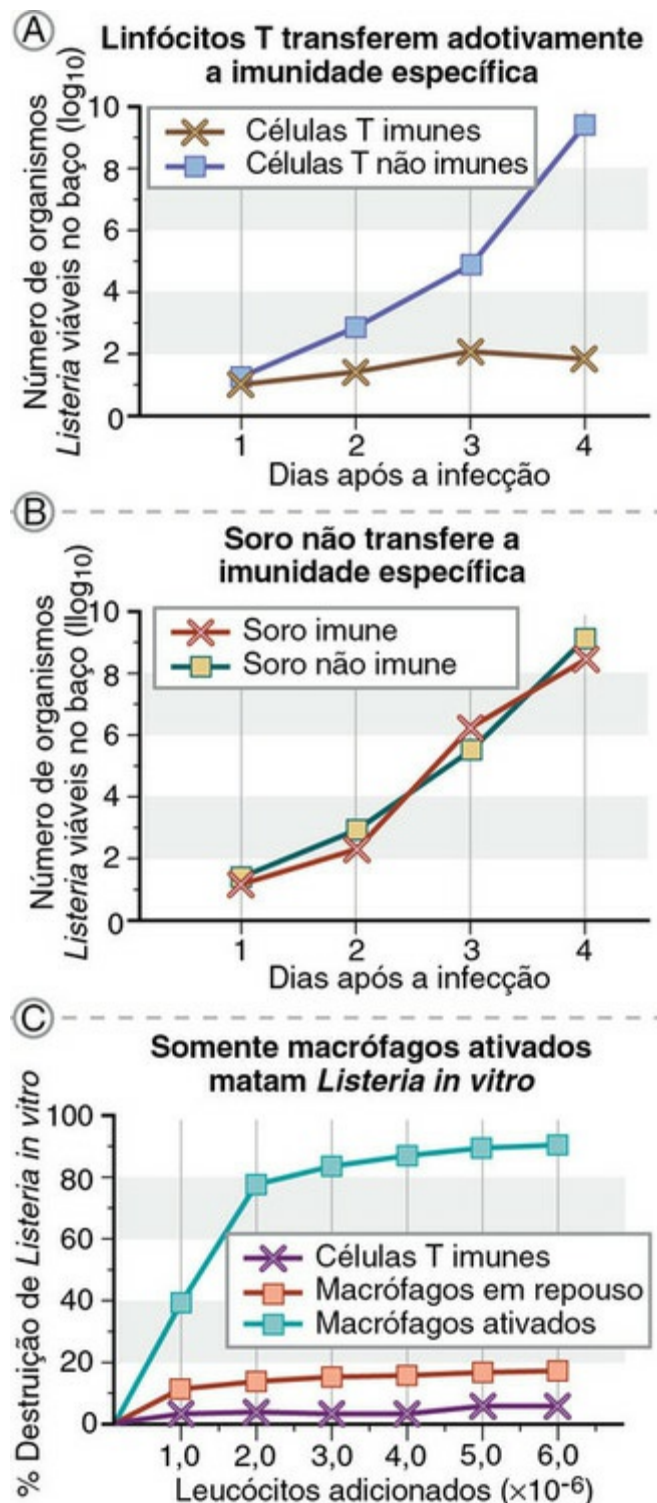


FIGURA 6-3 Imunidade mediada por células a uma bactéria intracelular, *Listeria monocytogenes*.

Nesses experimentos, uma amostra de linfócitos ou de soro (uma fonte de anticorpos) foi retirada de um camundongo que havia sido exposto anteriormente a uma dose subletal de organismos *Listeria* (camundongo imune) e transferida para um camundongo normal (não imune), e o receptor da transferência adotiva recebeu uma carga da bactéria. Mediu-se o número de bactérias no baço do camundongo receptor para se determinar se a transferência conferiu a imunidade. A proteção contra a carga bacteriana (vista pela recuperação reduzida de bactérias vivas) foi induzida pela transferência de células imunes linfoides, reconhecidas atualmente como sendo células T **(A)**, porém não pela transferência de soro **(B)**. As bactérias foram destruídas *in vitro* por macrófagos ativados, porém não por células T **(C)**. Portanto, a proteção depende de linfócitos T com especificidade antigênica, mas a destruição das bactérias é a função de macrófagos

ativados.

Os linfócitos T CD4⁺ do subgrupo T_H1 aumentam a capacidade dos fagócitos em destruir microrganismos, as células T_H17 promovem o recrutamento de leucócitos para o local da infecção, e as células T_H2 ativam eosinófilos a destruir parasitas helmínticos. Embora muitas dessas reações, como o recrutamento de leucócitos e a ativação de fagócitos, possam ocorrer ao mesmo tempo e na mesma infecção, é conveniente descrever separadamente as funções efetoras dessas células T.

Papel das Células T_H1 na Defesa do Hospedeiro

A principal função das células T_H1 é a ativação dos macrófagos, que é criticamente importante para a eliminação eficiente dos microrganismos ingeridos (Cap. 5, Fig. 5-15). Essa reação era a base da definição original da imunidade mediada por células e continua a ser talvez a função mais bem esclarecida das células T CD4⁺.

Os linfócitos T efetores do subgrupo T_H1 que reconhecem antígenos associados a macrófagos ativam os macrófagos por interações ligante de CD40-CD40 e pela secreção da citocina interferon- γ (IFN- γ) (Fig. 6-4). Conforme discutido no Capítulo 3, os macrófagos ingerem microrganismos nas vesículas intracelulares, designadas como fagossomos, que se fundem aos lisossomos para formar fagolisossomos. As proteínas microbianas nessas vesículas são processadas e alguns peptídeos microbianos são apresentados por moléculas MHC classe II na superfície dos macrófagos. Células T efetoras CD4⁺ com especificidade para esses peptídeos reconhecem os peptídeos associados à classe II. As células T respondem expressando em sua superfície a molécula efetora ligante de CD40 (CD40L ou CD154), que se liga ao receptor CD40 que é expresso nos macrófagos. Ao mesmo tempo, as células T_H1 secretam IFN- γ , que é um potente ativador dos macrófagos. A ligação do IFN- γ a seu receptor nos macrófagos funciona conjuntamente à ligação de CD40L a CD40, desencadeando vias sinalizadoras bioquímicas que acarretam a ativação de vários fatores de transcrição. Esses fatores induzem a expressão de genes que codificam proteases lisossômicas e enzimas que estimulam a síntese de espécies de oxigênio reativas microbidas e de óxido nítrico. O resultado final da ativação mediada por CD40L e por IFN- γ é que os macrófagos se tornam fortemente microbidas e conseguem destruir muitos dos microrganismos ingeridos. Os macrófagos que respondem dessa maneira ao CD40L e ao IFN- γ são designados classicamente como macrófagos ativados. O papel criticamente importante das células T_H1 na defesa contra microrganismos intracelulares constitui a razão pela qual indivíduos portadores de defeitos hereditários no desenvolvimento ou no funcionamento desse subgrupo se mostram suscetíveis a infecções por esses microrganismos, especialmente micobactérias atípicas normalmente inofensivas. As células T

CD8⁺ também secretam IFN- γ e podem contribuir para a ativação dos macrófagos e para destruição dos microrganismos ingeridos.

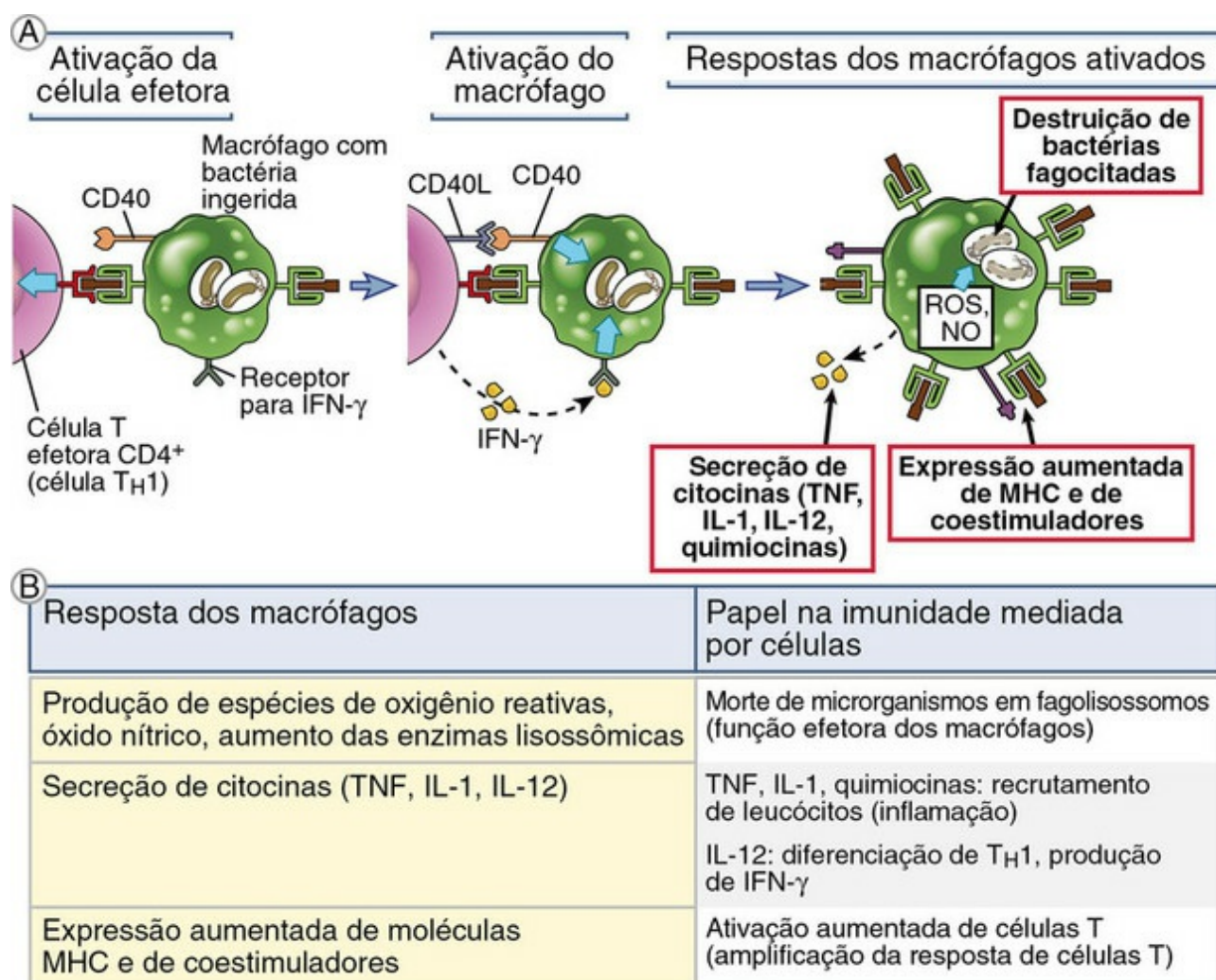


FIGURA 6-4 Ativação de macrófagos por linfócitos T_H1.

Os linfócitos T efetores do subgrupo T_H1 reconhecem os antígenos de microrganismos ingeridos em macrófagos. Em resposta a esse reconhecimento, os linfócitos T expressam CD40L, que engaja CD40 nos macrófagos, e as células T secretam interferon- γ (IFN- γ), que se liga a receptores para IFN- γ nos macrófagos. Essa combinação de sinais ativa os macrófagos a produzir substâncias microbicidas que matam os microrganismos ingeridos. Os macrófagos ativados também secretam citocinas que induzem inflamação – fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) e quimiocinas – e ativam células T (IL-12), e eles expressam mais moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e coestimuladores, que aumentam as respostas das células T. **A**, A ilustração mostra uma célula T CD4⁺ reconhecendo peptídeos associados ao MHC classe II e ativando os macrófagos. **B**, A tabela resume as respostas dos macrófagos e seu papel na imunidade mediada por células.

Embora a ativação dos macrófagos faça parte da resposta imune inata a microrganismos (Cap. 2, Fig. 2-10), a magnitude da resposta é maior nas reações imunes mediadas por células, em que estão envolvidas as células T. Isso explica porque a resposta imune adaptativa pode erradicar patógenos que evoluíram de

modo a resistir à imunidade inata. A necessidade de reconhecimento de antígenos específicos pelas células T assegura que a resposta imune mediada por células seja dirigida a macrófagos portadores de microrganismos e que haja pouca ou nenhuma ativação de macrófagos não infectados (transeuntes). Os macrófagos apresentando antígenos de microrganismos fagocitados para células T são aqueles com microrganismos intracelulares que precisam ser destruídos e são estes os fagócitos que ativam células T efetoras e estão em posição para receber ajuda (sinais de ativação) das células T_H1 que respondem.

A interação entre os macrófagos e as células T é um excelente exemplo de interações bidirecionais entre células do sistema imune inato (macrófagos) e do sistema imune adaptativo (linfócitos T) (Fig. 6-5). Os macrófagos apresentam antígenos microbianos a células T_H1 $CD4^+$, o que estimula a expressão de CD40L e de $IFN-\gamma$ nas células T. Essas quimiocinas ativam então os fagócitos a destruir os microrganismos ingeridos, completando assim o ciclo. Ao mesmo tempo, os macrófagos ativados produzem IL-12 e essa citocina estimula a diferenciação de células T $CD4^+$ virgens em células T_H1 , amplificando assim a resposta.

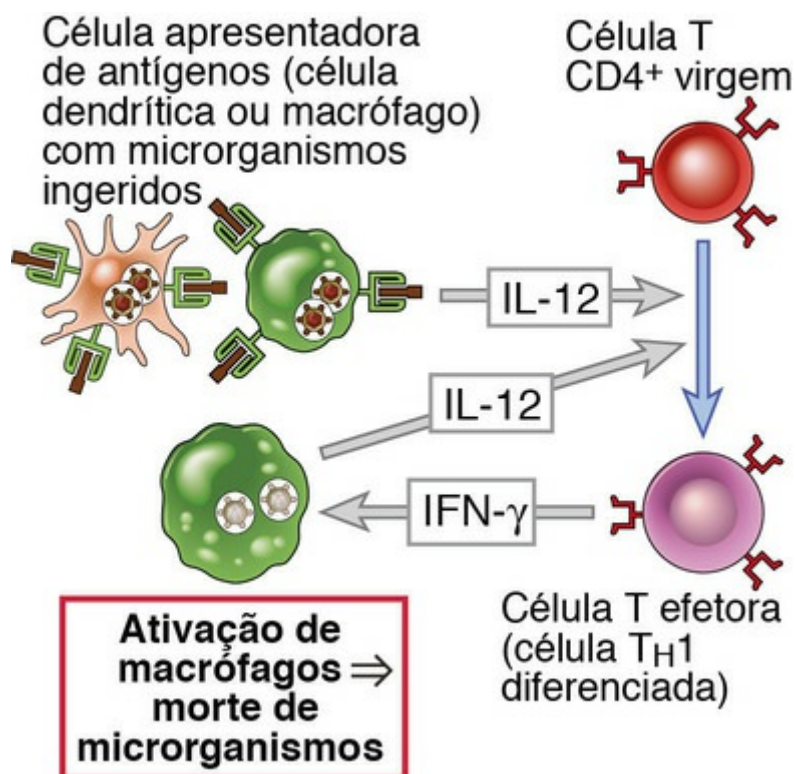


FIGURA 6-5 Interações mediadas por citocinas entre linfócitos T e macrófagos na imunidade mediada por células.

As células apresentadoras de antígenos que encontram microrganismos secretam a citocina interleucina-12 (IL-12), que estimula células T $CD4^+$ virgens a se diferenciar em células T_H1 secretoras de interferon- γ ($IFN-\gamma$) e aumenta a produção de $IFN-\gamma$. O $IFN-\gamma$ ativa os macrófagos a matar os microrganismos ingeridos e a produzir mais IL-12, amplificando assim a reação.

Praticamente a mesma reação, consistindo em recrutamento e ativação de

leucócitos, pode ser evocada pela injeção de uma proteína microbiana na pele de um indivíduo que foi imunizado contra o microrganismo por uma infecção anterior ou por vacinação. Essa reação é designada como **hipersensibilidade do tipo tardio (DTH, do inglês, *delayed-type hypersensitivity*)** e é descrita no [Capítulo 11](#) ao discutirmos as reações imunes nocivas.

Papel das Células T_H17 na Defesa do Hospedeiro

As células T_H17 induzem outras células a secretar citocinas, que são importantes para o recrutamento de neutrófilos e, em escala menor, de monócitos ([Cap. 5, Fig. 5-17](#)). Em consequência disso, os leucócitos são levados até o local da infecção para ajudar a erradicar a infecção. Essa infiltração celular estimulada pelas células T, juntamente com a reação vascular associada, é típica da inflamação. A inflamação é um componente das reações mediadas por células T na defesa normal do hospedeiro e em muitas doenças imunológicas (de hipersensibilidade) ([Cap. 11](#)). Lembre-se de que a inflamação também é uma das principais reações da imunidade inata ([Cap. 2](#)). Tipicamente, quando as células T estimulam uma inflamação, a reação é mais forte e mais prolongada do que quando ela é evocada por respostas imunes inatas a microrganismos.

Além da inflamação, as células T_H17 estimulam a produção de substâncias antimicrobianas, designadas como defensinas, que funcionam como antibióticos endógenos localmente produzidos. Algumas citocinas produzidas por células T_H17 ajudam igualmente na manutenção da integridade funcional das barreiras epiteliais. Essas reações das células T_H17 são criticamente importantes para a defesa contra infecções fúngicas e bacterianas. Os raros indivíduos que apresentam defeitos hereditários nas respostas de T_H17 são suscetíveis ao desenvolvimento de abscessos bacterianos e da candidíase mucocutânea crônica.

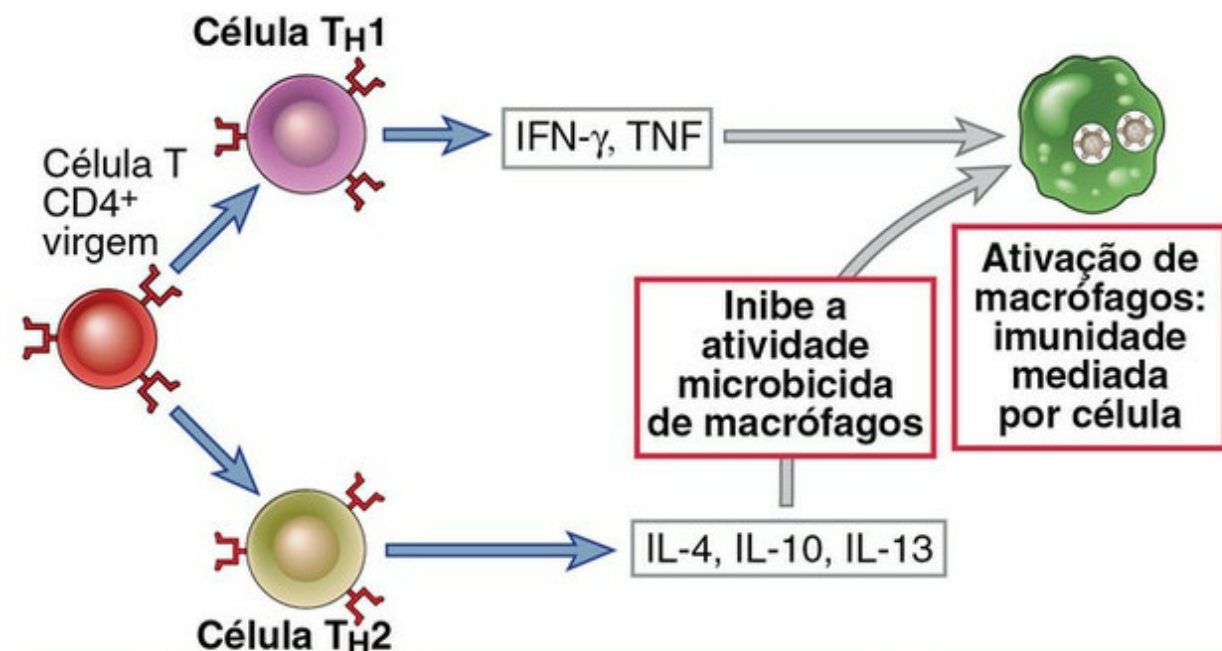
Papel das Células T_H2 na Defesa do Hospedeiro

O subgrupo T_H2 de linfócitos T $CD4^+$ estimula uma inflamação rica em eosinófilos, que é importante na defesa contra parasitas helmínticos. Quando reconhecem antígenos, as células T_H2 diferenciadas produzem as citocinas interleucina-4 e interleucina-5 (assim como IL-10, que é também produzida por muitas outras populações celulares). IL-4 estimula a produção do anticorpo IgE, que se fixa a receptores Fc em mastócitos e em eosinófilos, e IL-5 ativa os eosinófilos ([Fig. 5-16](#)). Essa reação é importante para a defesa contra infecções helmínticas, porque os helmintos são mortos pelas proteínas dos grânulos de eosinófilos ativados ([Cap. 8](#)). As citocinas produzidas por células T_H2 , assim como pela ativação de mastócitos mediada pela IgE, estimulam a secreção de muco e o peristaltismo no trato intestinal, promovendo a expulsão dos parasitas do intestino.

As células T_H2 secretam citocinas que inibem a ativação clássica dos

macrófagos e estimulam a via alternativa de ativação dos macrófagos. IL-4 e IL-10 inibem a via clássica de ativação dos macrófagos. IL-4 e IL-13 podem ativar os macrófagos a expressar receptores para manose e a secretar fatores de crescimento que agem sobre os fibroblastos, aumentando a síntese de colágeno e a fibrose. Esse tipo de resposta dos macrófagos é designado como ativação alternativa dos macrófagos, para distingui-la da ativação clássica, que estimula funções microbidas ([Cap. 2, Fig. 2-10](#)). A ativação alternativa dos macrófagos mediada pelas citocinas T_H2 pode participar do reparo tecidual após uma lesão e pode contribuir para a fibrose e os danos teciduais em pacientes com infecções parasitárias crônicas ou doenças alérgicas.

A ativação relativa de células T_H1 e T_H2 em resposta a um microrganismo infeccioso pode determinar a evolução final da infecção ([Fig. 6-6](#)). Como exemplo, o protozoário parasita *Leishmania major* vive no interior dos macrófagos e sua eliminação requer a ativação dos macrófagos por células T_H1 específicas para *L. major*. Muitas cepas de camundongos endogâmicos produzem uma resposta T_H1 efetiva ao parasita e são, portanto, capazes de erradicar a infecção. Em algumas cepas de camundongos endogâmicos, porém, a resposta a *L. major* é dominada por células T_H2 e esses camundongos sucumbem à infecção. A bactéria que causa a hanseníase, *Mycobacterium leprae*, é um patógeno para seres humanos que também vive no interior de macrófagos, e pode ser eliminado por mecanismos imunes mediados por células. Algumas das pessoas infectadas por *M. leprae* são incapazes de erradicar a infecção, que vai evoluir para as lesões destrutivas clássicas da hanseníase lepromatosa caso não sejam tratadas. Em outros pacientes, em contraste, as bactérias induzem fortes respostas imunes mediadas por células, com células T ativadas e macrófagos em torno da infecção e poucos micróbios sobreviventes; essa forma de doença menos destrutiva é designada como hanseníase tuberculoide. A forma tuberculoide se associa à ativação de células T_H1 específicas para *M. leprae*, enquanto a forma lepromatosa destrutiva se associa a um defeito na ativação de células T_H1 . O mesmo princípio, de que a resposta das citocinas de células T a um patógeno infeccioso constitui um determinante importante da evolução final da infecção, pode ser válido para outras doenças infecciosas.



Infecção	Resposta	Resolução
<i>Leishmania major</i>	Muitas cepas de camundongos T_H1 $\Rightarrow$ Camundongos BALB/c: T_H2 $\Rightarrow$	Recuperação Infecção disseminada
<i>Mycobacterium leprae</i>	Alguns pacientes: T_H1 $\Rightarrow$ Alguns pacientes: T_H1 defeituosas $\Rightarrow$	Hanseníase tuberculoide Hanseníase lepromatosa (contagem bacteriana elevada)

FIGURA 6-6 O equilíbrio entre a ativação de células T_H1 e T_H2 determina a resolução das infecções intracelulares.

Os linfócitos T $CD4^+$ virgens podem-se diferenciar em células T_H1 , que ativam fagócitos a matar os microrganismos ingeridos, e a células T_H2 , que inibem a ativação clássica dos macrófagos. O equilíbrio entre esses dois subgrupos pode influenciar a resolução das infecções, conforme ilustrado pela infecção por *Leishmania* em camundongos e a hanseníase em seres humanos. IFN, interferon; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral.

Conforme referido anteriormente, os macrófagos ativados funcionam melhor na destruição de microrganismos que se limitam a vesículas, e os microrganismos que entram diretamente no citoplasma (p. ex., vírus) ou escapam dos fagossomos para o citoplasma (p. ex., algumas bactérias fagocitadas) se mostram relativamente resistentes aos mecanismos microbicidas dos fagócitos. A erradicação desses patógenos requer outro mecanismo efetor da imunidade mediada por células, os CTL $CD8^+$.

Funções efetoras dos linfócitos T citotóxicos $CD8^+$

Os linfócitos T citotóxicos CD8⁺ reconhecem peptídeos associados ao MHC classe I sobre células infectadas e destroem essas células, eliminando assim o reservatório da infecção (Fig. 6-7). As fontes de origem dos peptídeos associados à classe I são antígenos proteicos sintetizados no citosol e antígenos proteicos de microrganismos fagocitados que escapam de vesículas fagocíticas para o citosol (Cap. 3). Os CTL CD8⁺ reconhecem complexos peptídeo-MHC classe I na superfície das células infectadas por seu receptor de célula T (TCR) e pelo seu correceptor CD8. (Essas células infectadas também são designadas como alvos de CTL, porque elas estão destinadas a ser destruídas pelos CTL.) O TCR e o CD8, assim como outras proteínas sinalizadoras, aglomeram-se na membrana dos CTL no local de contato com a célula-alvo e são circundados pela integrina LFA-1. Essas moléculas fixam seus ligantes sobre a célula-alvo, o que mantém as duas células unidas firmemente, formando uma sinapse imunológica (Cap. 5) em que os CTL secretam proteínas citotóxicas.

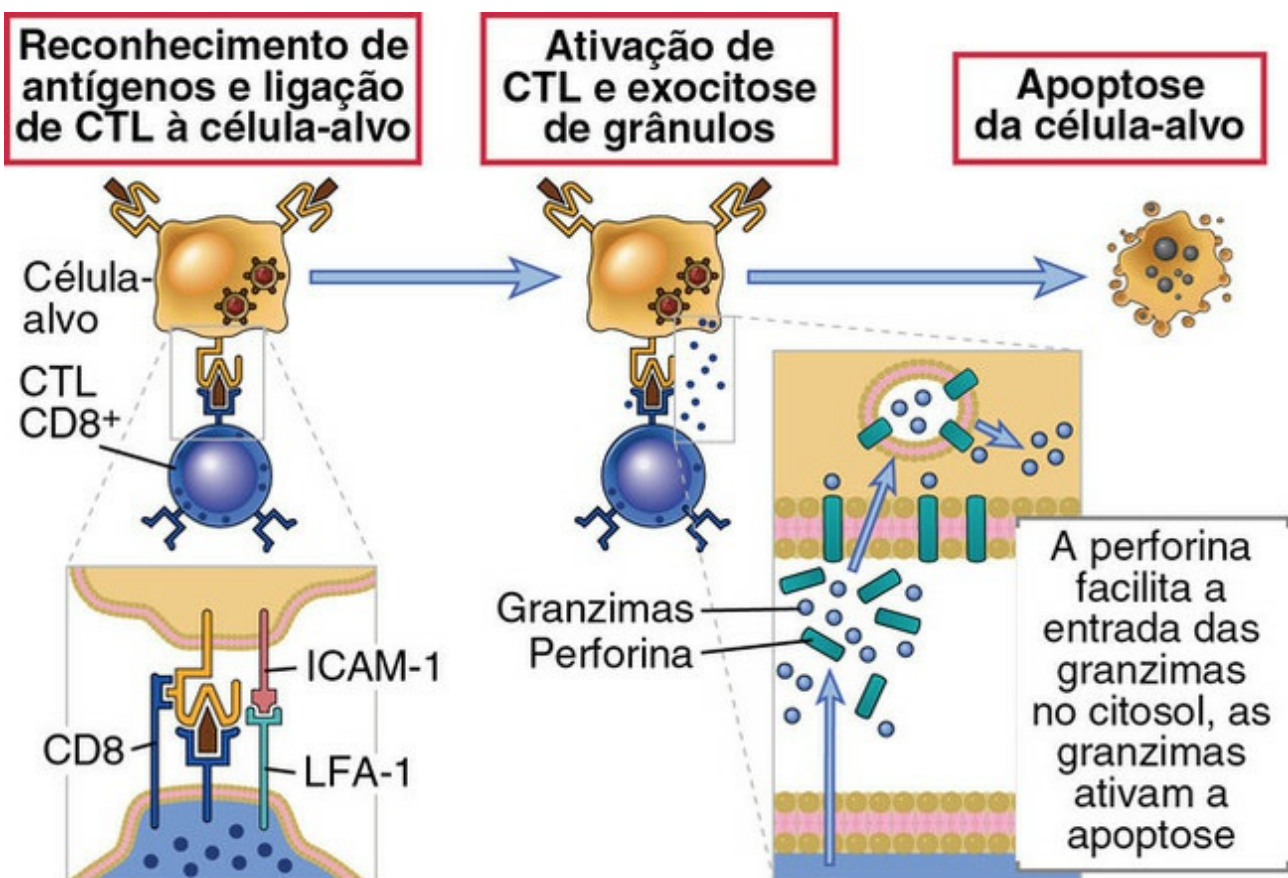


FIGURA 6-7 Mecanismos da destruição de células infectadas por linfócitos T citotóxicos CD8⁺.

Os CTL reconhecem peptídeos associados ao MHC classe I de microrganismos citoplasmáticos em células infectadas e formam adesões firmes (conjugados) com essas células. Moléculas de adesão como as integrinas estabilizam a ligação dos CTL a células infectadas (não mostradas). Os CTL são ativados a liberar (por exocitose) o conteúdo de seus grânulos (perforina e granzimas) na célula infectada, designada como célula-alvo. As granzimas são levadas até o citosol da célula-alvo por um mecanismo dependente da perforina. As granzimas induzem então a apoptose. ICAM-1, molécula de adesão intercelular-1; LFA-1, antígeno associado à função dos leucócitos-1.

O reconhecimento de antígenos pelos CTL acarreta a ativação de vias de transdução de sinais que ocasionam a exocitose do conteúdo dos grânulos dos CTL para a sinapse imune entre o CTL e a célula-alvo. Por não necessitar de coestimulação ou da ajuda das células T para sua ativação, os CTL podem ser ativados por qualquer célula infectada em qualquer tecido e são capazes de destruir essas células. Os CTL destroem células-alvo principalmente em consequência do aporte de proteínas dos grânulos às células-alvo. Dois tipos de proteínas dos grânulos que são importantes para a destruição são as granzimas (enzimas dos grânulos) e perforina. A **granzima B** efetua a clivagem de enzimas denominadas caspases (cisteína proteases que efetuem a clivagem de proteínas após resíduos de ácido aspártico), que estão presentes no citosol das células-alvo e cuja principal função é induzir a apoptose, ativando assim essas enzimas. A **perforina** desfaz a integridade da membrana plasmática e das membranas endossômicas das células-alvo, facilitando, assim, o aporte de granzimas ao

citosol e a iniciação da apoptose.

Os CTL ativados também expressam uma proteína da membrana designada como ligante Fas, que se liga a um receptor indutor de morte, designado como Fas (CD95), sobre as células-alvo. O engajamento de Fas ativa caspases e induz a apoptose das células-alvo; essa via não requer a exocitose dos grânulos e provavelmente tem apenas um papel menor na destruição por CTL CD8⁺.

A consequência final desses mecanismos efetores dos CTL é que as células infectadas são destruídas. As células que apresentaram apoptose são rapidamente fagocitadas e eliminadas. Os mecanismos que induzem a fragmentação do DNA das células-alvo, que é a característica típica da apoptose, podem decompor também o DNA de microrganismos vivendo no interior das células infectadas. Cada CTL pode destruir uma célula-alvo, desprender-se e seguir adiante para destruir outros alvos.

Embora tenhamos descrito separadamente as funções efetoras das células T CD4⁺ e das células T CD8⁺, esses tipos de linfócitos T claramente funcionam em cooperação na erradicação de microrganismos intracelulares ([Fig. 6-8](#)). Se os microrganismos forem fagocitados e permanecerem sequestrados em vesículas nos macrófagos, as células T CD4⁺ podem ser adequadas na erradicação dessas infecções por secretar IFN- γ e ativar os mecanismos microbicidas dos macrófagos. Se conseguirem escapar das vesículas para o citoplasma, porém, os microrganismos deixam de ser suscetíveis à ativação dos macrófagos mediada por células T e sua eliminação requer a destruição das células infectadas por CTL CD8⁺.

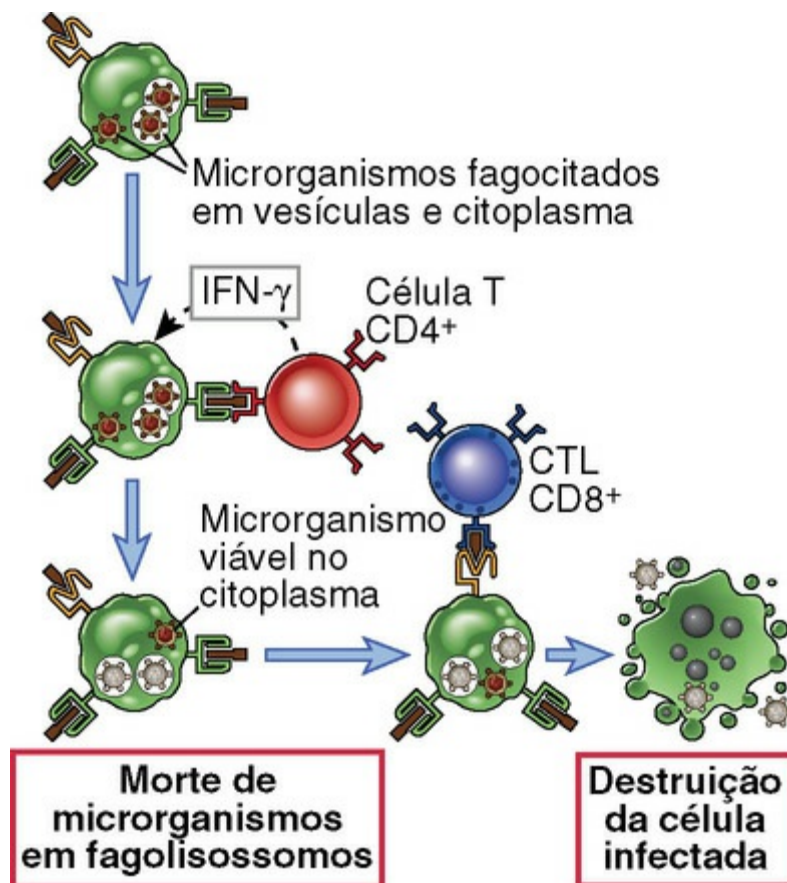


FIGURA 6-8 Cooperação entre células T CD4⁺ e CD8⁺ na erradicação de infecções intracelulares.

Em um macrófago infectado por uma bactéria intracelular, algumas das bactérias são sequestradas em vesículas (fagossomos) e outras podem escapar para o citoplasma. As células T CD4⁺ reconhecem antígenos derivados dos microrganismos vesiculares e ativam os macrófagos a matar os microrganismos nas vesículas. As células T CD8⁺ reconhecem antígenos derivados das bactérias citoplasmáticas e são necessárias para destruir a célula infectada, eliminando assim o reservatório de infecção. CTL, Linfócito T citotóxico; IFN, interferon.

Resistência de microrganismos patogênicos à imunidade mediada por células

Diferentes microrganismos desenvolveram mecanismos diversos para resistir à defesa do hospedeiro mediada por linfócitos T (Fig. 6-9). Muitas bactérias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila* e *Listeria monocytogenes*, inibem a fusão de fagossomos a lisossomos ou criam poros na membrana dos fagossomos, permitindo que esses organismos escapem para o citosol. Com isso, esses microrganismos conseguem resistir aos mecanismos microbicidas dos fagócitos e sobrevivem e até mesmo se replicam no interior dos fagócitos. Muitos vírus inibem a apresentação de antígenos associada ao MHC classe I, por inibir a produção ou a expressão de moléculas classe I, por bloquear o transporte de peptídeos antigênicos do citosol para o retículo endoplasmático (RE) e por remover do RE as moléculas MHC classe I recém-sintetizadas. Todos

esses mecanismos virais reduzem o carregamento de moléculas MHC classe I por peptídeos virais. A consequência desse carregamento deficiente é a redução da expressão na superfície das moléculas MHC classe I, porque as moléculas classe I vazias são instáveis e não são expressas na superfície celular. É de interesse que as células *natural killer* (NK – destruidoras naturais) são ativadas por células deficientes em classe I ([Cap. 2](#)). Portanto, as defesas do hospedeiro evoluíram para combater os mecanismos de evasão imune dos microrganismos: os CTL reconhecem peptídeos virais associados ao MHC classe I e as células NK reconhecem a ausência de moléculas MHC classe I.

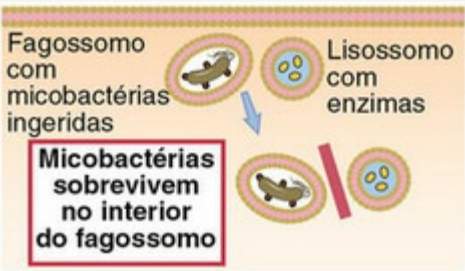
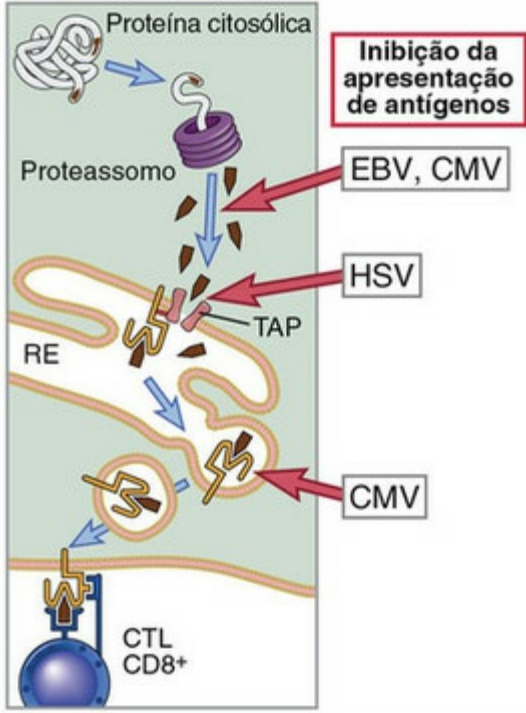
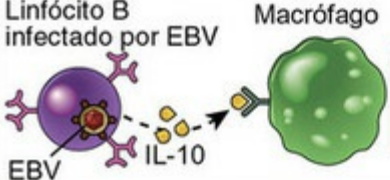
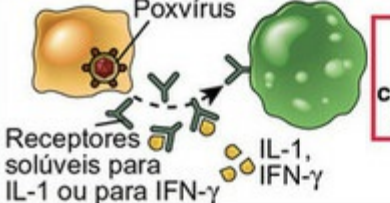
Micróbio	Mecanismo	
Micobactérias	Inibição da fusão de fagolisossomos	 Fagossomo com micobactérias ingeridas Lisossomo com enzimas Micobactérias sobrevivem no interior do fagossomo
Vírus herpes simples (HSV)	Inibição da apresentação de antígenos: uma proteína do HSV interfere no transportador TAP	 Proteína citosólica Proteassomo RE TAP CTL CD8⁺ Inibição da apresentação de antígenos EBV, CMV HSV CMV
Citomegalovírus (CMV)	Inibição da apresentação de antígenos: inibição da atividade proteassômica; remoção de moléculas MHC classe I do retículo endoplasmático (RE)	
Vírus Epstein-Barr (EBV)	Inibição da apresentação de antígenos: inibição da atividade proteassômica	
Vírus Epstein-Barr (EBV)	Produção de IL-10, inibição da ativação de macrófagos e de células dendríticas	 Linfócito B infectado por EBV Macrófago EBV IL-10 Inibição da ativação dos macrófagos
Poxvírus	Inibição da ativação de células efetoras: produção de receptores solúveis para citocinas	 Poxvírus Receptores solúveis para IL-1 ou para IFN-γ IL-1, IFN-γ Bloqueia a ativação das células efetoras por citocinas

FIGURA 6-9 Evasão da imunidade mediada por células pelos microrganismos.

Exemplos selecionados de diferentes mecanismos pelos quais bactérias e vírus resistem aos mecanismos efetores da CMI. RE, Retículo endoplasmático; IFN, interferon; IL- interleucina, TAP, transportador associado ao processamento de antígenos.

Outros vírus produzem citocinas inibitórias ou receptores para citocinas solúveis (isca) que se ligam a e neutralizam citocinas como IFN- γ , reduzindo a quantidade de citocinas disponíveis para desencadear reações imunes mediadas por células. Alguns vírus escapam à eliminação e estabelecem infecções crônicas por estimular a expressão do receptor inibitório PD-1 (proteína de morte [celular] programada 1; ver [Cap. 9](#)) em células T CD8⁺, inibindo assim as funções efetoras

dos CTL. Ainda outros vírus infectam diretamente e destroem linfócitos T, sendo o melhor exemplo o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que é capaz de sobreviver em pessoas infectadas destruindo células T CD4⁺.

A evolução final das infecções é influenciada pela potência das defesas do hospedeiro e pela capacidade dos patógenos em resistir a essas defesas. O mesmo princípio fica evidente ao se considerar os mecanismos efetores da imunidade humoral. Uma abordagem para se deslocar o equilíbrio entre o hospedeiro e os microrganismos a favor da imunidade protetora consiste em vacinar os indivíduos para estimular as respostas imunes mediadas por células. Os princípios subjacentes às estratégias de vacinação são descritos ao final do [Capítulo 8](#), depois da discussão da imunidade humoral.

Resumo

- ✱ A imunidade mediada por células é a alça da imunidade adaptativa que erradica infecções por microrganismos associados a células e utiliza dois tipos de células T. As células T auxiliares CD4⁺ recrutam e ativam fagócitos para destruir microrganismos ingeridos e alguns microrganismos extracelulares, e os linfócitos T citotóxicos (CTL) CD8⁺ destroem células portadoras de microrganismos em seu citosol, eliminando reservatórios de infecção.
- ✱ As células T efetoras são geradas em órgãos linfoides periféricos, principalmente linfonodos drenando locais de entrada de microrganismos, pela ativação de linfócitos T virgens. As células T efetoras são capazes de migrar para qualquer local de infecção.
- ✱ A migração das células T efetoras é controlada por moléculas de adesão e por quimiocinas. Várias moléculas de adesão são induzidas nas células T após a ativação e se ligam a seus ligantes, que são eles próprios induzidos sobre as células endoteliais por microrganismos e por citocinas produzidas durante as respostas imunes inatas aos microrganismos. A migração das células T é independente do antígeno, mas células que reconhecem antígenos microbianos nos tecidos são mantidas nesses locais.
- ✱ As células efetoras do subgrupo T_H1 das células T auxiliares CD4⁺ reconhecem os antígenos dos microrganismos que foram ingeridos por macrófagos. Essas células T expressam o ligante CD40 e secretam IFN- γ , que funcionam de forma cooperativa ativando macrófagos.
- ✱ Os macrófagos ativados produzem substâncias, incluindo espécies de oxigênio reativas, óxido nítrico e enzimas lisossômicas, que destroem microrganismos ingeridos. Os macrófagos também produzem citocinas que induzem inflamação e alguns macrófagos produzem citocinas que promovem fibrose e reparo de tecidos.
- ✱ As células T_H17 estimulam o recrutamento de neutrófilos e de monócitos e a inflamação aguda, que são essenciais para a defesa contra certas bactérias extracelulares e fungos.

- ✱ As células T auxiliares CD4⁺ efetoras do subgrupo T_H2 estimulam a inflamação eosinofílica e inibem as funções microbidas dos macrófagos ativados. Os eosinófilos são importantes para a defesa do hospedeiro contra parasitas helmínticos. O equilíbrio entre a ativação de células T_H1 e T_H2 determina a evolução final de muitas infecções, com as células T_H1 promovendo e as células T_H2 suprimindo a defesa contra microrganismos intracelulares.
- ✱ As células T CD8⁺ se diferenciam em CTL que destroem células infectadas, principalmente por induzir a fragmentação do DNA e a apoptose. As células T CD4⁺ e CD8⁺ com frequência funcionam em cooperação para erradicar infecções intracelulares.
- ✱ Muitos microrganismos patogênicos desenvolveram mecanismos para resistir à imunidade mediada por células. Esses mecanismos incluem inibição da fusão de fagolisossomos, escape das vesículas dos fagócitos, inibição da montagem de complexos peptídeo-MHC classe I e produção de citocinas inibitórias ou de receptores para citocinas iscas (*decoy*).

Perguntas de revisão

1. Quais são os tipos de reações imunes mediadas por linfócitos T que eliminam microrganismos que estão sequestrados nas vesículas de fagócitos e microrganismos que vivem no citoplasma de células do hospedeiro infectadas?
2. Por que as células T efetoras diferenciadas (que foram ativadas por antígenos) migram preferencialmente para tecidos que são locais de infecção e não para linfonodos?
3. Quais são os mecanismos pelos quais as células T ativam os macrófagos e quais são as respostas dos macrófagos que acarretam a destruição dos microrganismos ingeridos?
4. Quais são os papéis das células T_H1, T_H17 e T_H2 na defesa contra os microrganismos intracelulares e parasitas helmínticos?
5. Como os CTL CD8⁺ destroem células infectadas por vírus?
6. Quais são alguns dos mecanismos pelos quais os microrganismos intracelulares resistem aos mecanismos efetores da imunidade mediada por células?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Respostas Imunes Humorais

Ativação dos Linfócitos B e Produção de Anticorpos

FASES E TIPOS DE RESPOSTAS IMUNES HUMORAIS

ESTIMULAÇÃO DOS LINFÓCITOS B PELOS ANTÍGENOS

Sinalização nas Células B Induzida por Antígenos

Papel das Proteínas Complementares e Outros Sinais Imunes Inatos na Ativação da Célula B

Consequências Funcionais da Ativação das Células B Mediada por Antígenos

A FUNÇÃO DOS LINFÓCITOS T AUXILIARES NAS RESPOSTAS IMUNES HUMORAIS AOS ANTÍGENOS PROTEICOS

Ativação e Migração das Células T Auxiliares

Apresentação de Antígenos pelos Linfócitos B às Células T Auxiliares

Mecanismos da Ativação dos Linfócitos B Mediados pelas Células T Auxiliares

Reações Extrafoliculares e de Centro Germinativo

Mudança de Isótipo (Classe) de Cadeia Pesada

Maturação da Afinidade

RESPOSTAS DOS ANTICORPOS AOS ANTÍGENOS INDEPENDENTES DE T

REGULAÇÃO DAS RESPOSTAS IMUNES HUMORAIS: RETROALIMENTAÇÃO DE ANTICORPOS

RESUMO

A imunidade humoral é mediada por anticorpos e é o ramo da resposta imune adquirida que funciona para neutralizar e eliminar microrganismos extracelulares e toxinas microbianas. A imunidade humoral também é o principal mecanismo de defesa contra os microrganismos com cápsulas ricas em polissacarídeos e lipídios. A razão disso é que as células B respondem a, e produzem anticorpos específicos para, diversos tipos de moléculas extracelulares e da superfície

celular, incluindo polissacarídeos, lipídios e proteínas, mas as células T, mediadoras da imunidade celular, reconhecem e respondem apenas aos antígenos proteicos que estão internalizados ou sintetizados nas células. Os anticorpos são produzidos pelos linfócitos B e sua progênie. Os linfócitos B virgens identificam os antígenos, mas não produzem anticorpos, e a ativação dessas células estimula a sua diferenciação em células plasmáticas produtoras de anticorpos.

Este capítulo descreve o processo e os mecanismos de ativação das células B e da produção de anticorpos, concentrando-se nas seguintes questões:

- Como os linfócitos B que expressam receptores são ativados e transformados em células secretoras de anticorpos?
- Como ocorre o processo de ativação das células B regulada de modo que os tipos mais úteis de anticorpos sejam produzidos em resposta a tipos diferentes de microrganismos?

O [Capítulo 8](#) descreve como os anticorpos produzidos durante as respostas imunes humorais funcionam para defender os indivíduos contra microrganismos e toxinas.

Fases e tipos de respostas imunes humorais

Os linfócitos B virgens expressam duas classes de anticorpos ligados a membranas, imunoglobulinas M e D (IgM e IgD), que funcionam como receptores para os antígenos. Essas células B virgens são ativadas por antígenos ligados à membrana Ig e por outros sinais que serão descritos posteriormente neste capítulo. A ativação dos linfócitos B resulta na proliferação de células antígeno-específicas, também chamada de **expansão clonal**, e em sua diferenciação em **plasmócitos**, que secretam ativamente anticorpos e são, deste modo, as células efetoras da imunidade humoral ([Fig. 7-1](#)). Os anticorpos secretados em resposta a um antígeno microbiano apresentam a mesma especificidade que os receptores da superfície nas células B virgens que identificam a presença de antígenos para iniciar a resposta. Uma célula B ativada pode gerar até 4.000 plasmócitos, que podem produzir até 10^{12} moléculas de anticorpos por dia. A imunidade humoral pode, portanto, acompanhar a rápida proliferação dos microrganismos. Durante a sua diferenciação, algumas células B podem começar a produzir anticorpos de diferentes isótipos de cadeias pesadas (ou classes), que medeiam diferentes funções efetoras e são especializadas no combate de diferentes tipos de microrganismos. Esse processo é chamado de **troca de isótipo (ou classe) de cadeia pesada**. A exposição repetida a um antígeno proteico resulta na produção de anticorpos com aumento de afinidade para o antígeno. Esse processo é chamado de **maturação da afinidade** e leva à produção de anticorpos com maior capacidade de se ligar e de neutralizar microrganismos e suas toxinas.

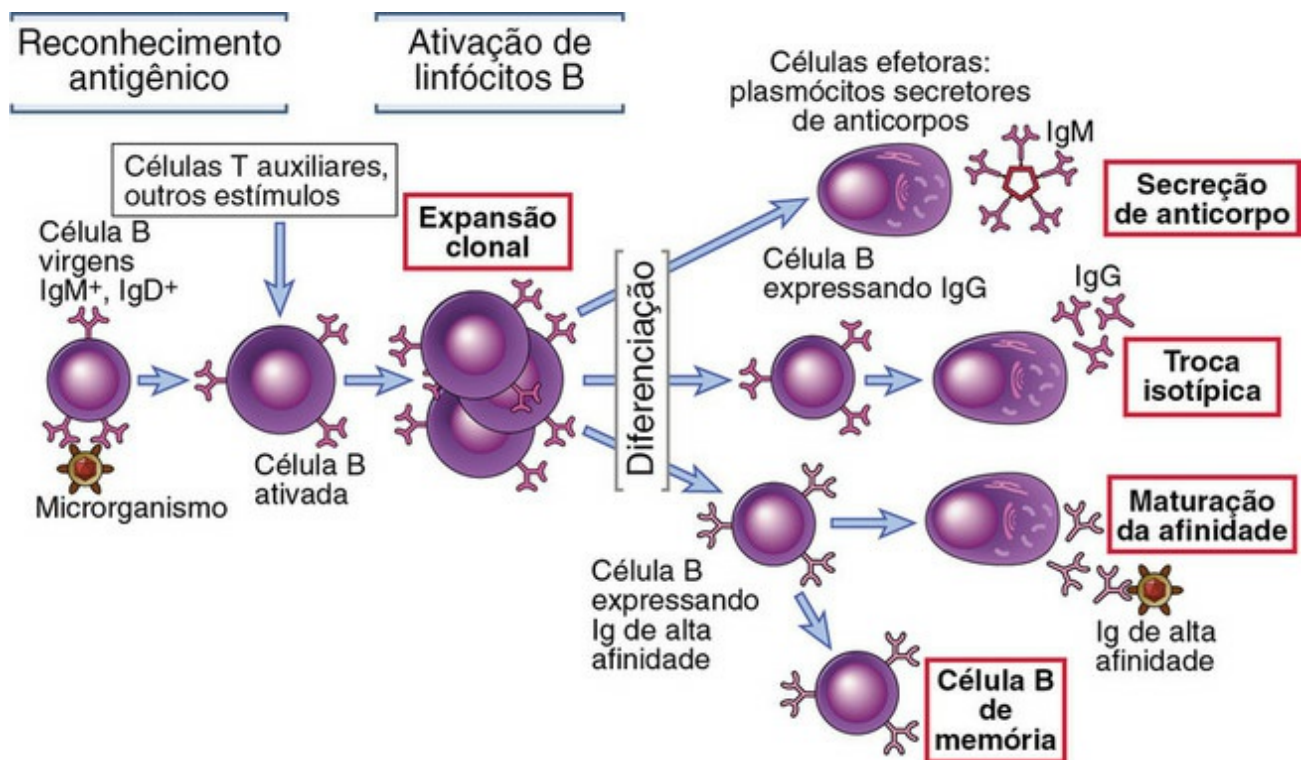


FIGURA 7-1 Fases das respostas imunes humorais.

Os linfócitos B virgens identificam os antígenos, e sob a influência das células T auxiliares e de outros estímulos (não exibidos), as células B são ativadas para proliferar, dando origem à expansão clonal, e para se diferenciar em células efectoras secretoras de anticorpos. Algumas das células B ativadas sofrem troca de isótipo de cadeia pesada e maturação da afinidade, e tornam-se células de memória de longa duração.

As respostas dos anticorpos a diferentes antígenos são classificadas como **dependentes de T** ou **independentes de T**, segundo a necessidade de célula T auxiliar. Os linfócitos B identificam e são ativados por uma grande variedade de antígenos quimicamente diferentes, incluindo proteínas, polissacarídeos, lipídios, ácidos nucleicos e pequenas substâncias químicas. Os antígenos proteicos são processados nas células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*) e identificados pelos linfócitos T auxiliares, que desempenham um papel importante na ativação de células B e são potentes indutores da troca de classe de cadeia pesada e da maturação da afinidade. (A expressão *auxiliar* derivou da descoberta de que algumas células T estimulam, ou auxiliam, os linfócitos B na produção de anticorpos.) Na ausência do auxílio da célula T, os antígenos proteicos induzem respostas fracas ou sem anticorpos. Consequentemente, os antígenos proteicos e as respostas dos anticorpos a estes antígenos são chamados de **dependentes de T**. Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não proteicos estimulam a produção de anticorpos sem o comprometimento de células T auxiliares. Logo, estes antígenos não proteicos e as respostas de anticorpos a eles são chamados de **independentes de T**. Os anticorpos produzidos em resposta aos antígenos independentes de T apresentam uma troca de classe de cadeia pesada e uma maturação da afinidade relativamente baixas. Dessa maneira, as respostas mais sofisticadas e efetivas do anticorpo são geradas sob a influência das células T auxiliares, ao passo que as

respostas independentes de T são relativamente simples.

Diferentes subgrupos de células B respondem preferencialmente a proteínas e antígenos não proteicos (Fig. 7-2). A maioria das células B é chamada de **células B foliculares**, porque elas residem e circulam nos folículos dos órgãos linfoides (Cap. 1). Essas células B foliculares fazem a maioria das mudanças de classe dependente de T e respostas de anticorpos de alta afinidade aos antígenos proteicos, e dão origem às células plasmáticas de vida longa. As **células B da zona marginal**, que estão localizadas na região periférica da polpa branca esplênica, respondem a antígenos polissacarídicos originados no sangue, e as **células B-1** respondem a antígenos não proteicos nos tecidos mucosos e no peritônio. A zona marginal e as células B-1 expressam receptores antigênicos de diversidade limitada e fazem predominantemente respostas IgM, que são deficientes em muitas das características da resposta de anticorpo dependente de T aos antígenos proteicos.

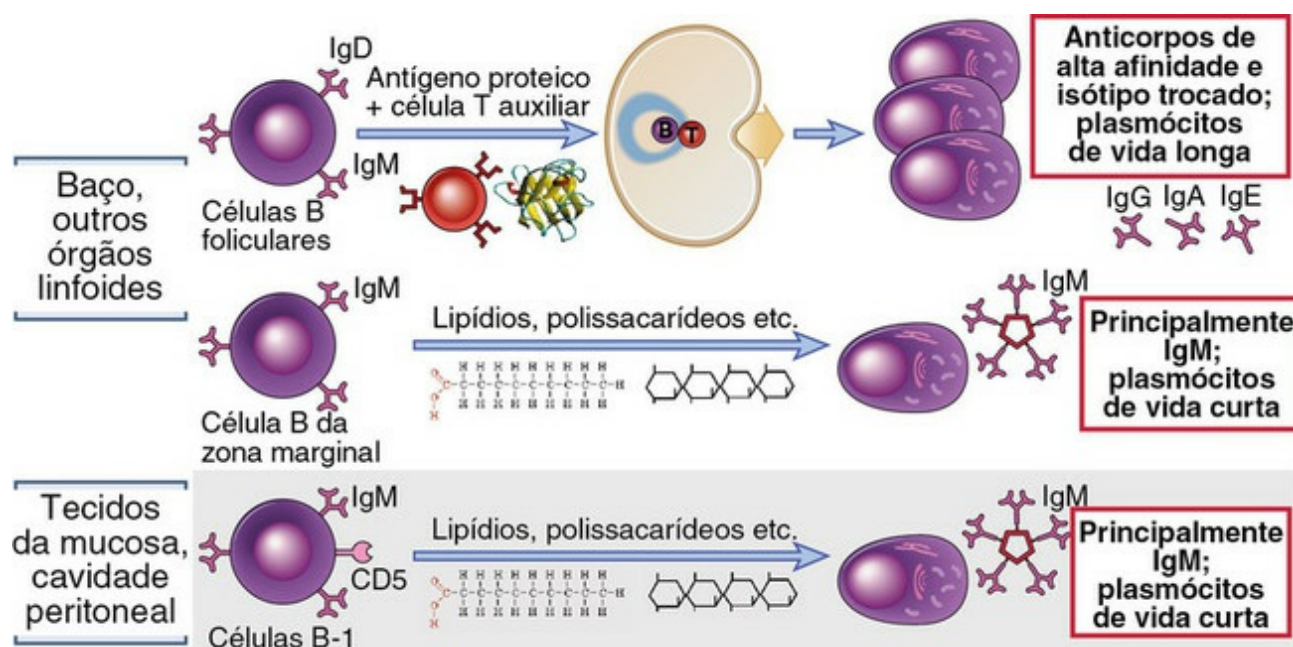
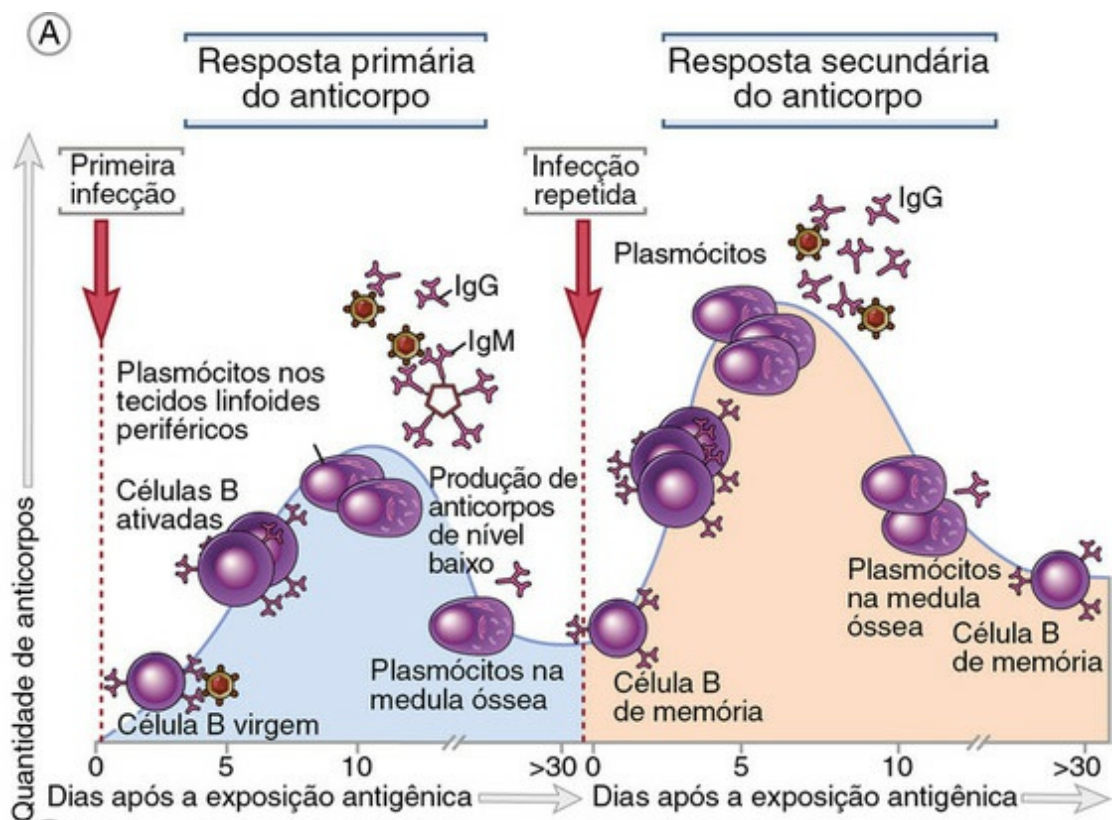


FIGURA 7-2 Subgrupos de células B.

Células B foliculares fazem resposta dependente de T a antígenos proteicos e zonas marginais, e células B-1 são responsáveis pelas respostas de anticorpos independentes de T. Em camundongos, as células B-1 aparecem mais cedo no desenvolvimento, dos progenitores no fígado fetal, e células B de zona marginal e folicular surgem posteriormente, de precursores na medula óssea. Note também que as distinções no tipo de resposta não são absolutas; células B foliculares podem ter respostas independentes de T e células B de zona marginais podem fazer algumas respostas dependentes de T. Ig, Imunoglobulina.

As respostas dos anticorpos às primeiras e às subsequentes exposições a um antígeno, chamadas de respostas primárias e secundárias, diferem de maneira quantitativa e qualitativa (Fig. 7-3). As quantidades de anticorpos produzidas depois do primeiro contato com um antígeno (na resposta imune primária) são menores do que as quantidades produzidas após a imunização repetida (nas

respostas imunes secundárias). Com os antígenos proteicos, as respostas secundárias também mostram aumento da troca de classe de cadeia pesada e maturação da afinidade, pois os estímulos repetidos por um antígeno levam ao aumento no número e má atividade de linfócitos T auxiliares.



B

	Resposta primária	Resposta secundária
Atraso após imunização	Normalmente de 5-10 dias	Normalmente de 1-3 dias
Resposta de pico	Menor	Maior
Isótipo do anticorpo	Normalmente IgM>IgG	Aumento relativo na IgG e, em certas situações, na IgA ou IgE (troca isotípica de cadeia pesada)
Afinidade do anticorpo	Afinidade média inferior, mais variável	Afinidade média superior (maturação da afinidade)

FIGURA 7-3 Características das respostas primárias e secundárias aos anticorpos.

As respostas primárias e secundárias aos anticorpos diferem em diversos aspectos, ilustrados esquematicamente no painel **A** e resumidos no painel **B**. Em uma resposta primária, as células B virgens nos tecidos linfoides periféricos são ativadas de modo a se proliferar e diferenciar em plasmócitos secretores de anticorpos e células de memória. Alguns plasmócitos podem migrar e sobreviver na medula óssea por longos períodos. Em uma resposta secundária, as células de memória são ativadas de modo a produzir quantidades cada vez maiores de anticorpos, frequentemente com troca de classe de cadeia pesada e maturação da afinidade. Essas características das respostas secundárias são encontradas principalmente em resposta aos antígenos proteicos, porque essas mudanças nas células B são estimuladas por células T auxiliares, e só as proteínas ativam as células T. A cinética das respostas pode variar segundo diferentes antígenos e tipos de imunização. Ig, Imunoglobulina.

Com esta introdução, passamos a discutir a ativação da célula B e produção de anticorpos, iniciando com as respostas das células B ao primeiro encontro com o antígeno.

Estimulação dos linfócitos B pelos antígenos

As respostas imunes humorais têm início quando os linfócitos B antígeno-específicos no baço, linfonodos e nos tecidos mucosos linfoides reconhecem os antígenos. Alguns dos antígenos que entram nos tecidos ou no sangue são transportados e concentrados nos folículos ricos em células B e nas zonas marginais dos órgãos linfoides periféricos. Nos linfonodos, os macrófagos que revestem a cavidade subcapsular podem capturar antígenos e levá-los aos folículos adjacentes, onde os antígenos de ligação são exibidos às células B. Os linfócitos B específicos para um antígeno usam seus receptores de imunoglobulina (Ig) ligados à membrana para reconhecer um antígeno diretamente, sem necessidade de processamento. As células B são capazes de reconhecer o antígeno nativo (não processado), de modo que os anticorpos que são subsequentemente secretados (que têm a mesma especificidade que os receptores de antígenos da célula B) conseguem se ligar ao microrganismo nativo ou ao produto microbiano.

A identificação do antígeno dá origem às vias de sinalização que desencadeiam a ativação da célula B. Assim como ocorre com os linfócitos T, a ativação da célula B também precisa de sinais subsequentes ao reconhecimento do antígeno, muitos dos quais são produzidos durante as reações imunes inatas dos microrganismos. Na seção seguinte, vamos descrever os mecanismos bioquímicos para a ativação das células B, seguidos por uma discussão sobre as consequências funcionais do reconhecimento do antígeno.

Sinalização nas Células B Induzida por Antígenos

O agrupamento dos receptores de membrana Ig induzido pelos antígenos dá origem a sinais bioquímicos que são transduzidos pelas moléculas de sinalização associadas ao receptor (Fig. 7-4). O processo de ativação do linfócito B é, a princípio, similar ao da ativação das células T (Cap. 5, Fig. 5-9). Nas células B, a transdução do sinal mediada pelo receptor de Ig requer a união (ligação cruzada) de duas ou mais moléculas receptoras. A ligação cruzada do receptor ocorre quando duas ou mais moléculas de antígeno em um agregado, ou a repetição de epítomos de uma molécula de antígeno, ligam-se às moléculas de Ig adjacentes na membrana de uma célula B. Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não proteicos com frequência apresentam vários epítomos idênticos em cada molécula e são, portanto, capazes de se ligar a diversos receptores de Ig em uma célula B ao mesmo tempo. Mesmo os antígenos proteicos podem ser expressos em um arranjo na superfície dos microrganismos e são, dessa forma, capazes de fazer uma ligação cruzada de diversos receptores de antígenos de uma célula B.

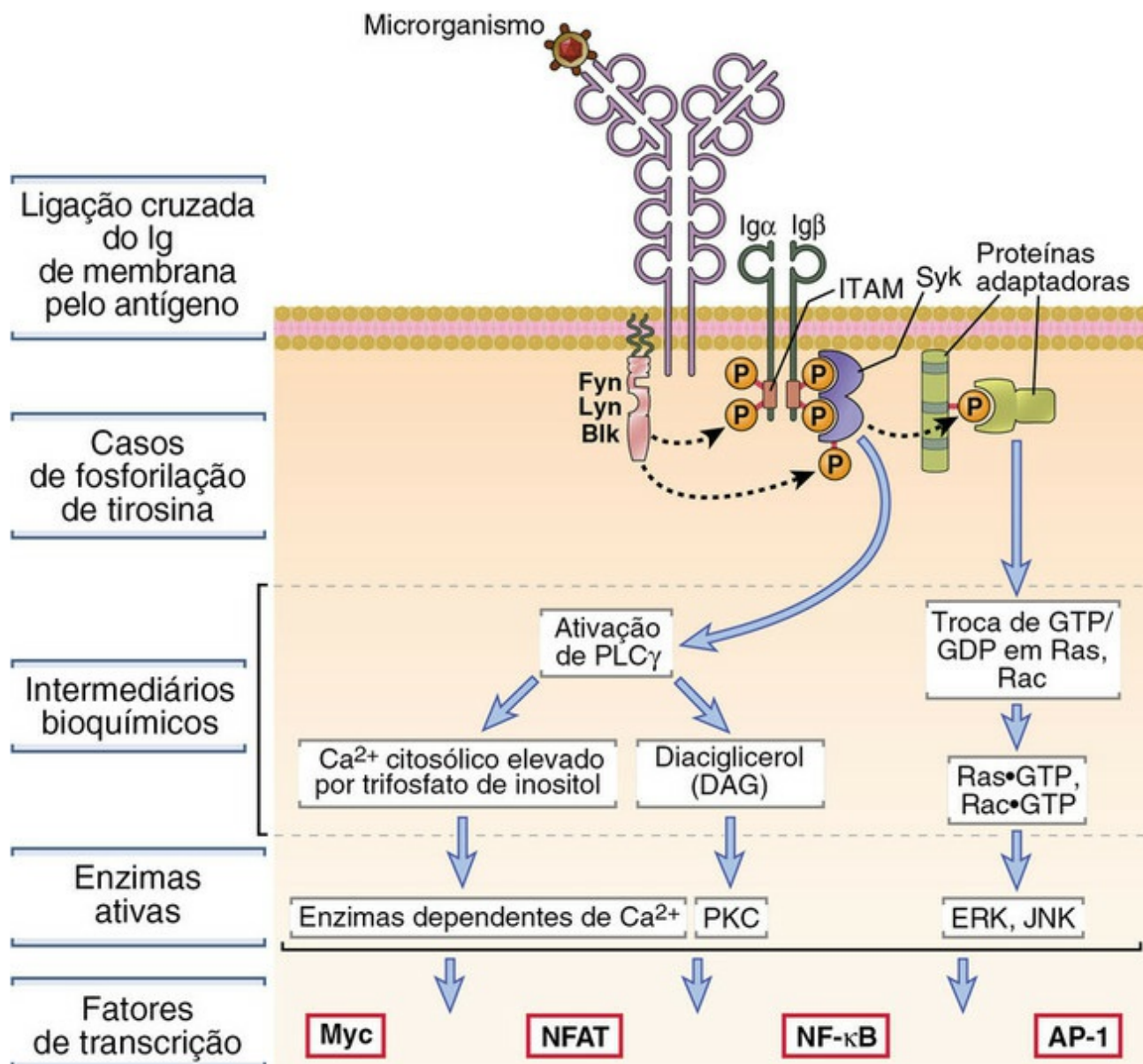


FIGURA 7-4 Transdução de sinal mediada por receptores de antígenos nos linfócitos B.

A ligação cruzada dos receptores de imunoglobulina (Ig) das células B pelos antígenos desencadeia sinais bioquímicos que são transduzidos pelas proteínas Igα e Igβ associadas à Ig. Esses sinais induzem os eventos de fosforilação de tirosina iniciais, a ativação de diversos intermediários bioquímicos e enzimas, e a ativação de fatores de transcrição. Eventos de sinalização similares são vistos nas células T depois da identificação do antígeno. Observe que a sinalização máxima requer uma ligação cruzada, pelo menos, de dois receptores de Ig, mas só é mostrado um único receptor para simplificar. AP-1, proteína-1 ativadora; GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; ITAM, motivo de ativação de imunorreceptor via tirosina; NFAT, fator nuclear de células T ativadas; NF-κB, fator nuclear-κB; PKC, proteína quinase C; PLC, fosfolipase C.

Os sinais iniciados pela ligação cruzada do antígeno com o receptor sofrem transdução por meio das proteínas associadas ao receptor. As membranas da IgM e IgD, os antígenos receptores dos linfócitos B virgens, são anticorpos de ligação da membrana e, portanto, apresentam regiões de ligação de antígenos extracelulares altamente variáveis (Cap. 4). No entanto, esses receptores da membrana têm caudas citoplasmáticas curtas, de modo que, apesar de eles

reconhecerem antígenos, eles próprios não transduzem os sinais. Os receptores apresentam ligação não covalente com duas proteínas, chamadas de Ig α e Ig β , que formam o **complexo receptor da célula B (BCR)**, análogo ao complexo receptor da célula T (TCR) dos linfócitos T. Os domínios citoplasmáticos de Ig α e Ig β contêm motivos de ativação de imunorreceptores via tirosina (ITAM, do inglês, *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*), que são encontrados nas subunidades de sinalização de muitos outros receptores de ativação no sistema imune (p. ex., o CD3 e as proteínas ζ do complexo TCR; [Cap. 5](#)). Quando dois ou mais receptores de antígenos de uma célula B estão aglomerados, as tirosinas nos ITAM de Ig α e Ig β são fosforiladas pelas quinases associadas ao complexo BCR. Essas fosfotirosinas recrutam a tirosina quinase Syk (equivalente ao ZAP-70 nas células T), que é ativada e, por sua vez, fosforila os resíduos de tirosina nas proteínas adaptadoras que, então, recrutam inúmeras moléculas de sinalização a jusante.

O resultado líquido da sinalização induzida por receptores nas células B é a ativação dos fatores de transcrição que mudam na expressão de genes cujos produtos proteicos estão envolvidos na proliferação e na diferenciação das células B. Algumas das proteínas importantes são descritas a seguir.

Papel das Proteínas Complementares e Outros Sinais Imunes Inatos na Ativação da Célula B

Os linfócitos B expressam um receptor para uma proteína do sistema complemento que fornece sinais para a ativação das células ([Fig. 7-5](#)). O sistema complemento, apresentado no [Capítulo 2](#), é um conjunto de proteínas plasmáticas que são ativadas por microrganismos e por anticorpos ligados aos microrganismos e funcionam como mecanismos causadores da defesa do hospedeiro ([Cap. 8](#)). Quando o sistema complemento é ativado por um microrganismo, este é revestido com fragmentos proteolíticos da proteína mais abundante, C3. Um desses fragmentos é chamado de C3d. Os linfócitos B expressam um receptor do complemento tipo 2 (CR2 ou CD21), que se liga a C3d. As células B específicas para os antígenos de um microrganismo identificam o antígeno por meio de seus receptores de Ig e, ao mesmo tempo, reconhecem o C3d ligado pelo receptor CR2. O envolvimento do CR2 aumenta em grande parte as respostas de ativação dependentes do antígeno das células B. Este papel de complemento nas respostas imunes humorais ilustra, novamente, que os microrganismos ou as respostas imunes inatas aos microrganismos fornecem sinais adicionais aos antígenos que são necessários para a ativação dos linfócitos. Na imunidade humoral, a ativação do complemento representa uma forma em que a imunidade inata facilita a ativação dos linfócitos B, semelhante em princípio ao papel dos coestimuladores de APC para os linfócitos T.

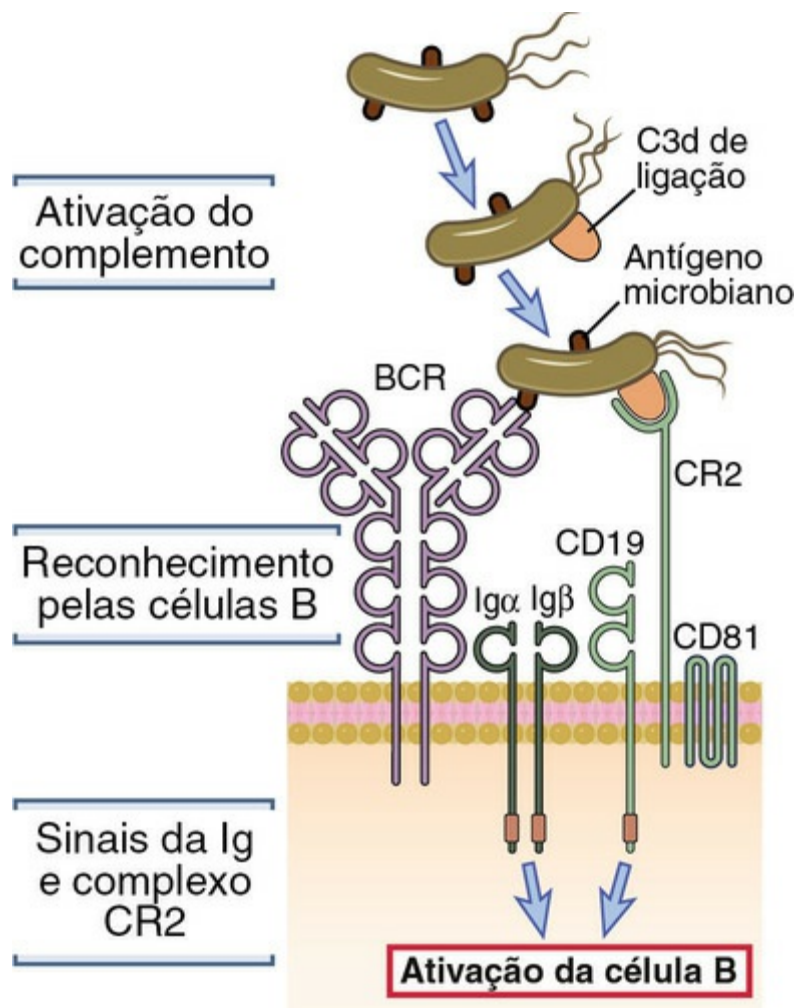


FIGURA 7-5 O papel da proteína do complemento C3d na ativação da célula B.

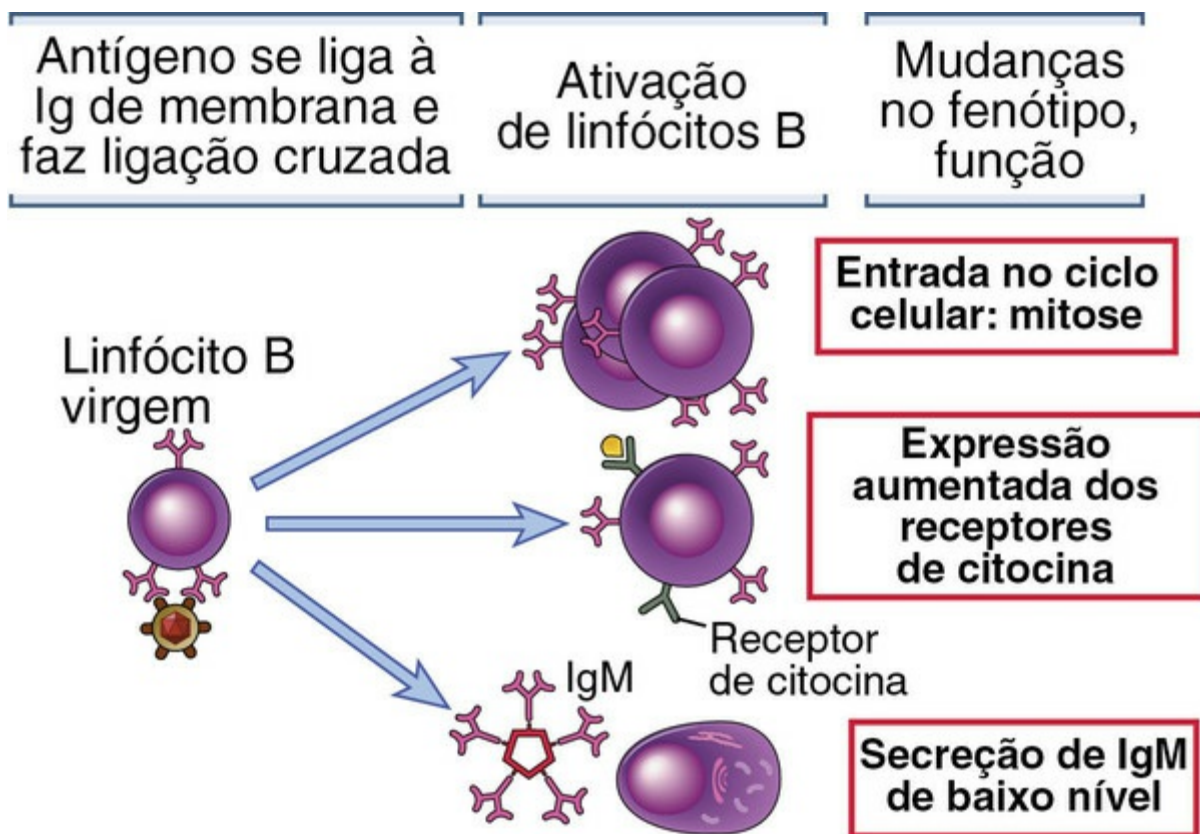
A ativação do complemento pelos microrganismos leva à ligação de um produto de ruptura do complemento, C3d, aos microrganismos. A célula B reconhece simultaneamente um antígeno microbiano (pelo receptor de imunoglobulina) e ligado a C3d (pelo receptor CR2). CR2 é ligado a um complexo de proteínas (CD19, CD81), que está envolvido com o fornecimento de sinais de ativação para a célula B.

Os produtos microbianos também influenciam diretamente a ativação da célula B. Os linfócitos B, assim como as células dendríticas e outros leucócitos, expressam inúmeros receptores tipo Toll (TLR; [Cap. 2](#)). O envolvimento do TLR nas células B por produtos microbianos desencadeia os sinais de ativação que funcionam em conjunto com os sinais do receptor de antígenos. Essa combinação de sinais resulta em proliferação, diferenciação e secreção ideal de células B, promovendo, assim, as respostas dos anticorpos contra os microrganismos.

Consequências Funcionais da Ativação das Células B Mediada por Antígenos

A ativação das células B por antígenos (e outros sinais) inicia a proliferação e a diferenciação das células e as prepara para interagir com os linfócitos T auxiliares, se o antígeno for uma proteína ([Fig. 7-6](#)). Os linfócitos B ativados entram no ciclo celular e começam a se proliferar. As células também podem

começar a sintetizar mais IgM e a produzir uma parte dessa IgM em uma forma secretada. Assim, o estímulo do antígeno induz a fase inicial da resposta imune humoral. Desse modo, a resposta é maior quando o antígeno é multivalente, apresenta ligação cruzada com diversos receptores antigênicos e ativa fortemente o complemento, tudo o que em geral é visto com polissacarídeos e outros antígenos independentes de T, discutidos a seguir. A maioria dos antígenos proteicos solúveis não contém múltiplos epítopos idênticos e não é capaz de fazer ligação cruzada com diversos receptores nas células B; portanto, por si só eles não estimulam altos níveis de proliferação e diferenciação de células B. No entanto, os antígenos proteicos induzem sinais nos linfócitos B que levam a mudanças importantes nas células que aumentam a capacidade dessas células B de interagir com os linfócitos T auxiliares.



Resposta da célula B ao antígeno	Significância
Entrada no ciclo celular, mitose	Expansão clonal
Expressão aumentada dos receptores de citocina	Habilidade para responder às citocinas produzidas pelas células T auxiliares
Migração para fora dos folículos linfóides	Interação com as células T auxiliares
Secreção dos níveis baixos de IgM	Fase inicial da resposta imune humoral

FIGURA 7-6 Consequências funcionais da ativação das células B mediada por imunoglobulina.

A ativação das células B pelo antígeno nos órgãos linfóides inicia o processo de proliferação de células B, e a secreção de IgM “prepara” a célula B para ativar as células T auxiliares e responder ao auxílio da célula T pelo estímulo da migração das células B para as zonas ricas em células T dos órgãos linfóides.

As células B ativadas endocitam o antígeno proteico que se liga especificamente ao receptor da célula B, o que resulta na degradação do antígeno e da exibição dos peptídeos em uma forma que pode ser reconhecida pelas células T auxiliares. As células B ativadas reduzem sua expressão de receptores de quimiocinas, que são produzidas nos folículos linfóides, cuja função é manter as células B nesses folículos. Ao mesmo tempo, há expressão elevada dos receptores para quimiocinas que são produzidas nas zonas da célula T dos órgãos linfóides. Em consequência, as células B ativadas migram para fora dos folículos e em

direção ao compartimento anatômico em que se concentram as células T auxiliares. Em função dessas mudanças, as células B são equilibradas para interagir e responder às células T auxiliares que foram ativadas pelo mesmo antígeno apresentado às células T virgens pelas células dendríticas.

Como afirmado anteriormente, as respostas dos anticorpos aos antígenos proteicos necessitam da participação das células T auxiliares. A próxima seção descreve as interações das células T com os linfócitos B nas respostas de anticorpos a antígenos proteicos dependentes de T. As respostas aos antígenos independentes de T são discutidas no final do capítulo.

A função dos linfócitos T auxiliares nas respostas imunes humorais aos antígenos proteicos

Um antígeno proteico precisa, para estimular uma resposta de anticorpos, que os linfócitos B e os linfócitos T auxiliares se reúnam nos órgãos linfoides e interajam de modo a estimular a proliferação e a diferenciação de células B. Sabemos que esse processo é muito eficiente, porque os antígenos proteicos desencadeiam excelentes respostas de anticorpos em um intervalo entre 3 e 7 dias após a exposição aos antígenos. A eficiência da interação das células T-B induzida por antígenos levanta muitas dúvidas. Como as células B e T específicas para epítomos do mesmo antígeno se encontram, considerando que ambos os tipos de linfócitos específicos para qualquer antígeno são raros, provavelmente menos de um em 100.000 dentre todos os linfócitos no corpo? Como as células T auxiliares específicas para um antígeno interagem com células B específicas para o mesmo antígeno, e não com células B irrelevantes? Quais são os sinais emitidos pelas células T auxiliares que estimulam não apenas a secreção de anticorpos, mas também as características especiais da resposta dos anticorpos às proteínas, a saber, a troca de cadeias pesadas e a maturação da afinidade? Como veremos na discussão seguinte, as respostas para essas questões são, agora, bem compreendidas.

O processo da interação das células T-B e as respostas dos anticorpos dependentes da célula T ocorrem em uma série de etapas sequenciais. É válido resumir essas etapas antes de discutir as reações individuais mais detalhadamente. Os principais eventos no processo são os seguintes ([Fig. 7-7](#)):

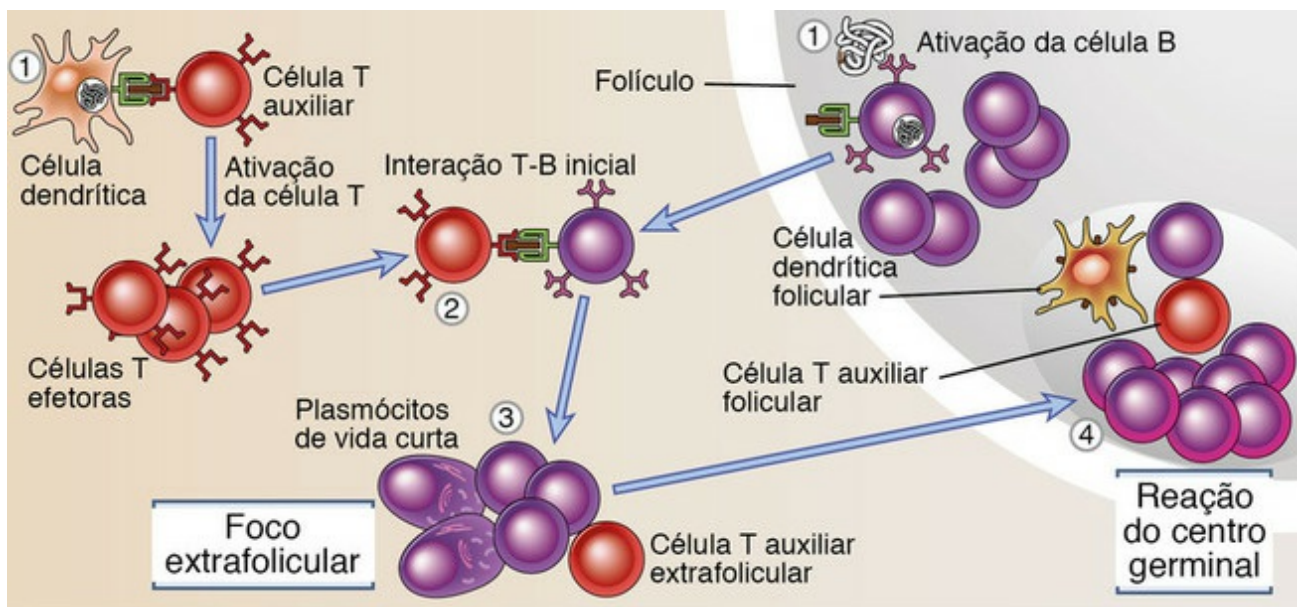


FIGURA 7-7 Sequência de eventos nas respostas de anticorpos dependentes de células T.

A interação das células T-B consiste em (1) ativação independente dos dois tipos de células pelo antígeno; (2) migração das células entre si e interação inicial entre as células; (3) desenvolvimento do foco extrafolicular das células B ativadas, em que as respostas iniciais ao anticorpo ocorrem; e (4) formação dos centros germinativos em que as respostas mais fortes e mais eficazes do anticorpo se desenvolvem.

1. As células T auxiliares $CD4^+$ e as células B são ativadas independentemente por um antígeno proteico em diferentes regiões de um órgão linfóide e migram em direção umas às outras.
2. Essas células T e B interagem inicialmente fora dos folículos.
3. A interação das células T-B específica dos antígenos consiste em duas fases: (a) as células B processam e apresentam o antígeno às células T, e (b) as células T auxiliares anteriormente ativadas expressam o ligante CD40 e secretam citocinas, que agem nas células B para dar início a proliferação e a diferenciação dos plasmócitos. A resposta inicial dos anticorpos, que consiste na secreção dos anticorpos pelos plasmócitos e algum grau de troca isotópica, ocorre nesses focos extracelulares.
4. Algumas células B ativadas migram de volta para os folículos, acompanhadas pelas células T auxiliares que já foram ativadas pelos linfócitos B para desenvolverem-se em células T auxiliares foliculares (células T_{FH}). Em resposta aos sinais das células T_{FH} , as células B começam a se proliferar, formando uma estrutura organizada chamada de centro germinativo, e as células do centro germinativo proliferativo passam por uma mutação somática extensiva das regiões variáveis do gene do anticorpo e da troca da cadeia pesada isotópica Ig. As células B de alta afinidade são selecionadas no centro germinativo, o que resulta na produção de anticorpos de alta afinidade. Essa **reação do centro germinativo** também resulta na geração dos plasmócitos de vida longa (muitos dos quais migram para a medula óssea) e células B de memória. Assim, os eventos que fazem da resposta do anticorpo dependente do T mais eficaz e

especializada ocorrem, principalmente, no centro germinativo.

Ativação e Migração das Células T Auxiliares

As células T auxiliares que foram ativadas pelas células dendríticas migram para a zona da célula B e interagem com os linfócitos B estimulados por antígenos nas áreas perifoliculares dos órgãos linfoides periféricos (Fig. 7-7). A ativação inicial das células T exige o reconhecimento antigênico e a coestimulação, como descrito no Capítulo 5. Os antígenos que estimulam as células T auxiliares CD4⁺ derivam de microrganismos extracelulares e proteínas que são processados e apresentados em ligação com moléculas do MHC classe II das APC, nas áreas dos tecidos linfoides periféricos ricas em células T. A ativação da célula T é mais bem induzida por antígenos microbianos e por antígenos proteicos que são administrados com adjuvantes, que estimulam a expressão e a coestimulação nas APC. As células T CD4⁺ diferenciam-se em células efetoras capazes de produzir diversas citocinas, e alguns desses linfócitos T migram para a extremidade dos folículos linfoides ao mesmo tempo que os linfócitos B estimulados por antígenos estão começando a migrar para fora.

Essa migração das células B e T ativadas orientada entre si depende de mudanças na expressão de alguns receptores de quimiocinas nos linfócitos ativados. Sob ativação, as células reduzem a expressão do receptor de quimiocina CCR7, que reconhece quimiocinas produzidas nas zonas de célula T, e aumentam a expressão do receptor de quimiocina CXCR5, que promove a migração para os folículos da célula B. As células B, sob ativação, passam precisamente por mudanças opostas, reduzindo a expressão de CXCR5 e aumentando a expressão de CCR7. Como resultado, as células T e B ativadas pelo antígeno migram entre si e encontram-se na extremidade dos folículos linfoides ou nas áreas interfoliculares. A próxima etapa em sua interação ocorre aqui.

Apresentação de Antígenos pelos Linfócitos B às Células T Auxiliares

Os linfócitos B que se ligam aos antígenos proteicos por meio de seus receptores específicos para antígeno na membrana Ig realizam a endocitose desses antígenos, processam-nos em vesículas endossômicas e exibem peptídeos associados do MHC classe II para sua identificação pelas células T auxiliares CD4⁺ (Fig. 7-8). A membrana Ig das células B é um receptor de alta afinidade que possibilita a ligação de uma célula B especificamente com um antígeno em particular, mesmo quando a concentração extracelular do antígeno se encontra muito baixa. Além disso, o antígeno ligado pela membrana Ig sofre uma endocitose muito eficiente e é enviado para as últimas vesículas endossômicas e lisossomas, nas quais as proteínas são processadas em peptídeos que se ligam às moléculas do MHC classe II (Cap. 3). Portanto, os linfócitos B são APC muito eficientes para os antígenos que eles identificam especificamente.

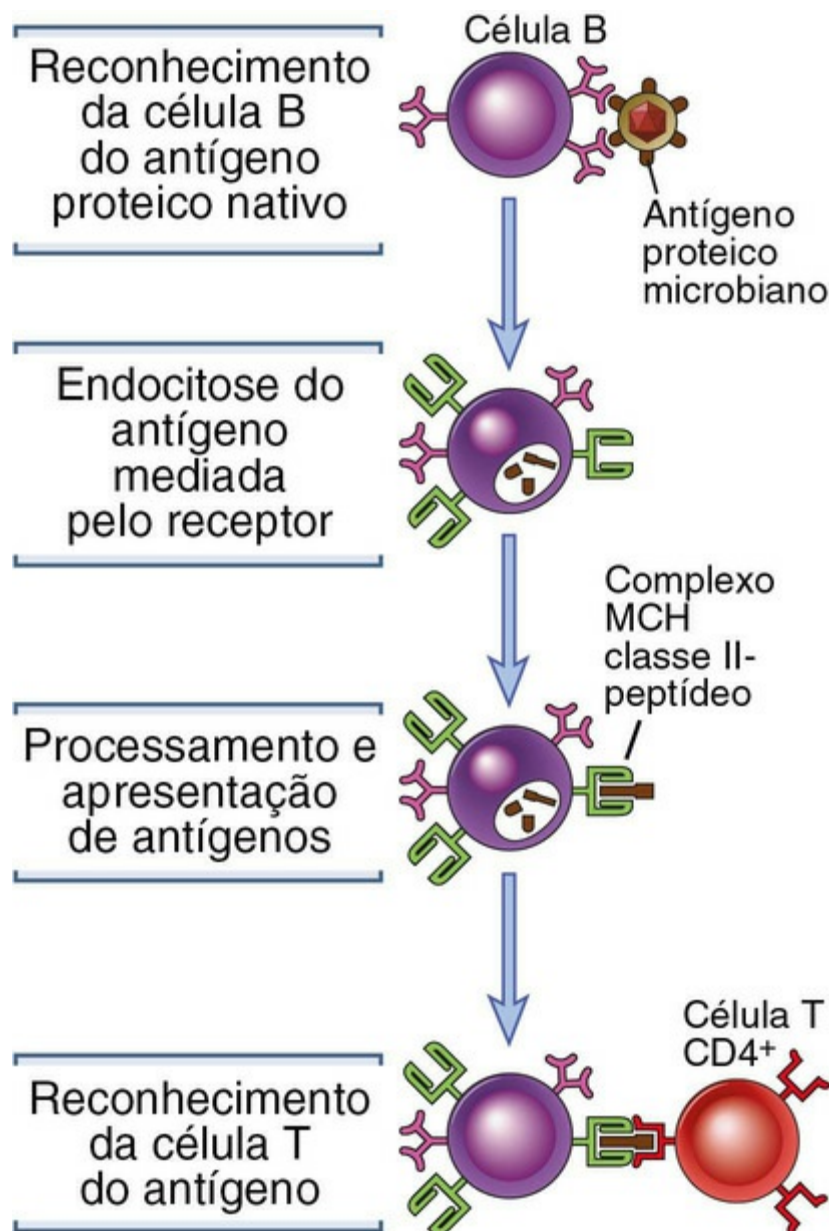


FIGURA 7-8 Apresentação de antígenos pelos linfócitos B às células T auxiliares.

As células B específicas para um antígeno proteico se ligam e internalizam este antígeno, processam-no e apresentam peptídeos ligados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II para as células T auxiliares. As células B e células T auxiliares são específicas para o mesmo antígeno, mas as células B reconhecem os epítomos nativos (conformacionais), e as células T auxiliares reconhecem os fragmentos de peptídeos do antígeno. As células B também expressam coestimuladores (p. ex., moléculas B7) que desempenham um papel na ativação da célula T.

Qualquer uma das células B pode-se ligar a um epítopo conformacional de um antígeno proteico, internalizar e processar a proteína, e exibir diversos peptídeos dessa proteína para identificação pelas células T. As células B e T identificam epítomos diferentes do mesmo antígeno proteico. Como as células B apresentam o antígeno para o qual elas dispõem de receptores específicos e as células T auxiliares identificam especificamente os peptídeos derivados do mesmo antígeno, a interação que se segue continua a ser específica para antígeno. As células B são capazes de ativar previamente células T efetoras diferenciadas, mas são ineficientes para iniciar as respostas das células T virgens.

A ideia de que as células B reconhecem um epítipo do antígeno e exibe diferentes epítipos (peptídeos) para reconhecimento pelas células T auxiliares foi primeiramente demonstrada pelos estudos que utilizam conjugados transportadores de haptenos. Um hapteno é uma substância química pequena que é reconhecida pelas células B, mas que estimula fortes respostas de anticorpos somente se estiver ligada a uma proteína transportadora. Nessa situação, a célula B liga-se à porção do hapteno, ingere o conjugado e exibe os peptídeos derivados do transportador para as células T auxiliares. Este conceito foi explorado para desenvolver vacinas eficazes contra os polissacarídeos microbianos. Algumas bactérias têm cápsulas ricas em polissacarídeos, e os próprios polissacarídeos estimulam as respostas fracas dos anticorpos (independentes do T), sobretudo em lactentes e crianças pequenas. Contudo, se o polissacarídeo estiver acoplado a uma proteína transportadora, as respostas eficazes são induzidas contra o polissacarídeo porque as células T auxiliares estão envolvidas na resposta. Essas **vacinas conjugadas** foram bastante úteis para induzir imunidade protetora contra bactérias como *Haemophilus influenzae*, sobretudo em lactentes.

Mecanismos da Ativação dos Linfócitos B Mediados pelas Células T Auxiliares

Os linfócitos T auxiliares que identificam as células B por meio da expressão do ligante CD40 (CD40L) e da secreção de citocinas, ativam as células B específicas dos antígenos (Fig. 7-9). O processo de ativação dos linfócitos B mediado pelas células T auxiliares é análogo ao processo da ativação dos macrófagos mediado por células T na imunidade mediada por células (Cap. 6; Fig. 6-4). O CD40L expresso nas células T auxiliares ativadas liga-se ao CD40 nos linfócitos B. O envolvimento do CD40 fornece sinais para as células B que estimulam a proliferação (expansão clonal) e para a síntese e a secreção de anticorpos. Ao mesmo tempo, as citocinas produzidas pelas células T auxiliares se ligam aos receptores de citocina nos linfócitos B e estimulam maiores proliferação de células B e produção de Ig. A necessidade da interação de CD40L-CD40 assegura que apenas os linfócitos T e B em contato físico se envolvam nas interações produtivas. Como foi descrito, os linfócitos antígeno-específicos são os que interagem fisicamente, garantindo assim que as células B específicas do antígeno sejam as únicas a ser ativadas. As células T auxiliares também estimulam a troca de classe de cadeia pesada e a maturação da afinidade, que são, em geral, encontradas nas respostas de anticorpos aos antígenos proteicos dependentes de T.

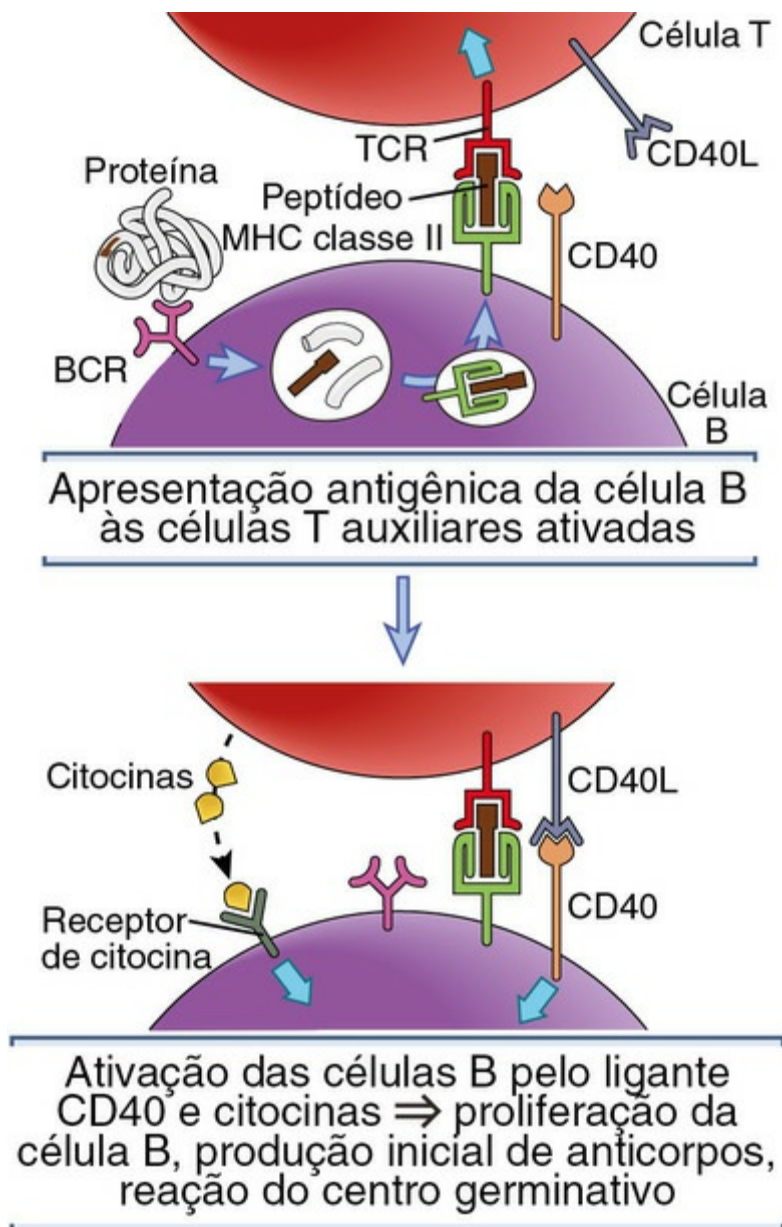


FIGURA 7-9 Mecanismos da ativação de linfócitos B mediada pelas células T auxiliares.

As células T auxiliares reconhecem os antígenos de peptídeos apresentados pelas células B e pelos coestimuladores (p. ex., moléculas B7, não mostradas) nas células B. As células T auxiliares são ativadas para expressar o ligante CD40 (CD40L) e secretam citocinas, e ambas se ligam a seus receptores nas mesmas células B e ativam as células B. BCR, Receptor de célula B; TCR, receptor de célula T.

Reações Extrafoliculares e de Centro Germinativo

A interação T-B inicial, que ocorre na extremidade dos folículos linfoides, resulta na produção de níveis baixos de anticorpos, que podem ser isótipos trocados (descritos a seguir), mas que geralmente têm baixa afinidade (Fig. 7-7). Os plasmócitos que são gerados nesta reação são tipicamente de vida curta e produzem anticorpos por poucas semanas, e poucas células B de memória são geradas.

Algumas das células T auxiliares, que são ativadas pelos linfócitos B, expressam os níveis altos do receptor de quimiocina CXCR5, que atrai essas células T para os

folículos adjacentes. As células T CD4⁺ que migram para os folículos ricos em células B são chamadas de células T **auxiliares foliculares** (T_{FH}). A geração e a função das células T_{FH} dependem de um coestimulador da família CD28 chamado de ICOS (coestimulador induzível); as mutações hereditárias no gene *ICOS* são a causa de algumas deficiências do anticorpo (Cap. 20). As células T_{FH} podem desenvolver-se de células T não comprometidas ou de outros subgrupos, incluindo T_H1, T_H2 e T_H17, e também podem secretar citocinas, como IFN- γ , IL-4 ou IL-17, que são características desses subgrupos; o papel dessas citocinas nas respostas da célula B é descrito adiante. Além disso, grande parte das células T_{FH} também secreta a citocina IL-21, cujo papel na produção de anticorpos é um tópico da pesquisa ativa.

Algumas das células B ativadas do foco extrafolicular migram de volta para o folículo linfóide, e começam a dividir-se rapidamente em resposta aos sinais das células T_{FH}. Estima-se que essas células B têm um tempo de duplicação de quase 6 horas, de modo que uma célula pode produzir cerca de 5.000 progênie em 1 semana. A região do folículo que contém essas células B proliferativas é o **centro germinativo**, assim chamado porque essas regiões centrais levemente coloridas dos folículos linfóides são locais onde os linfócitos B ativados dividem-se e originam a progênie com os receptores alterados da célula B. As células B do centro germinativo passam por uma troca isotípica extensiva e mutação somática dos genes Ig, que são descritos adiante. As células B de afinidade mais alta são aquelas selecionadas ao final da reação do centro germinativo para diferenciar-se em células B de memória e plasmócitos de vida longa.

Mudança de Isótipo (Classe) de Cadeia Pesada

As células T auxiliares estimulam a progênie de IgM e IgD quando expressam **linfócitos B para produzir anticorpos de isótipos de cadeias pesadas diferentes (classes)** (Fig. 7-10). Diferentes isótipos de anticorpos realizam diferentes funções, portanto o processo da troca de isótipo aumenta as capacidades funcionais das respostas imunes humorais. Por exemplo, um importante mecanismo de defesa contra os estágios extracelulares da maior parte das bactérias e vírus é revestir (opsonizar) esses microrganismos com anticorpos e fazer com que sejam fagocitados por neutrófilos e macrófagos. Essa reação é mais bem mediada pelas classes de anticorpos, como IgG1 e IgG3 (em seres humanos), que se ligam ao fagócito com receptores Fc de alta afinidade, específicos para a cadeia pesada γ (Cap. 8). Os helmintos, por outro lado, são muito grandes para serem fagocitados, e são eliminados de maneira mais eficaz pelos eosinófilos. Portanto, a defesa contra esses parasitas envolve o seu revestimento com anticorpos com os quais os eosinófilos se ligam. A classe do anticorpo apta para fazer isso é a IgE, porque os eosinófilos têm receptores de alta afinidade para a porção Fc da cadeia pesada ϵ . Assim, a defesa efetiva do hospedeiro requer que o sistema imune produza diferentes isótipos para responder a microrganismos

diferentes, mesmo que todos os linfócitos B virgens específicos para todos esses microrganismos expressem receptores antigênicos dos isótipos IgM e IgD.

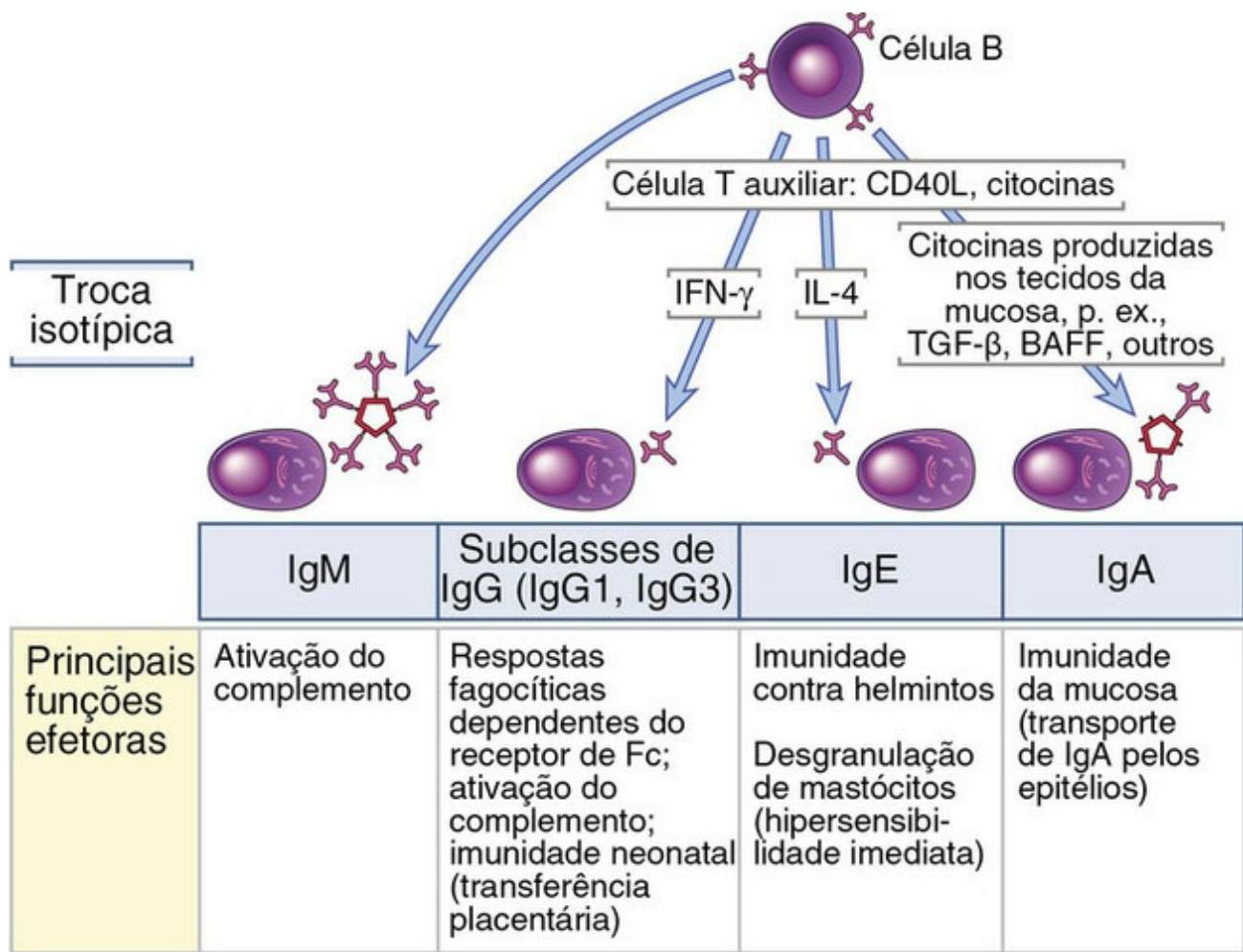


FIGURA 7-10 Troca de isótipo (classe) de cadeia pesada da imunoglobulina. Os linfócitos B estimulados pelos antígenos podem-se diferenciar em células secretoras de anticorpos IgM, ou, sob a influência do ligante CD40 (CD40L) e das citocinas, algumas das células B podem-se diferenciar em células que produzem diferentes isótipos de cadeia pesada da Ig. As principais funções efetoras de algumas dessas classes estão relacionadas; todas as classes podem funcionar para neutralizar microrganismos e toxinas. BAFF é uma citocina ativadora de célula B que pode estar envolvida na troca da IgA, sobretudo em respostas independentes de T. IFN, Interferon; IL, interleucina; TGF-β, fator de transformante de crescimento-β.

Outra consequência funcional da troca isotípica é que os anticorpos IgG produzidos são capazes de ligar-se a um receptor especializado de Fc chamado de receptor neonatal de Fc (FcRn). O FcRn expresso na placenta medeia a transferência da IgG materna ao feto, oferecendo proteção ao neonato, e o FcRn expresso nas células endoteliais e fagócitos desempenha um papel especial na proteção dos anticorpos IgG contra o catabolismo intracelular, prolongando, assim, sua meia-vida no sangue (Cap. 8).

A troca de isótipo de cadeia pesada é iniciada pela combinação de sinais mediados por CD40L e citocinas. Esses sinais atuam nas células B estimuladas por antígenos e levam a uma troca em parte da progênie dessas células. Na

ausência de CD40 ou CD40L, as células B secretam apenas IgM e deixam de trocar para outros isótipos, indicando o papel essencial deste par de ligante- receptor na troca de classe. Uma doença chamada **síndrome da hiper-IgM ligada ao X** é causada por mutações no gene CD40L que se localiza no cromossomo X, que resulta na produção de formas não funcionais de CD40L. Nessa doença, grande parte do anticorpo sérico é IgM, devido a uma troca de classe da cadeia pesada defeituosa. Os pacientes também têm imunidade defeituosa mediada por células contra os microrganismos intracelulares, porque o CD40L é importante para a ativação mediada pela célula T dos macrófagos e para a amplificação das respostas da célula T pelas células dendríticas (Cap. 6).

A base molecular da troca de classe de cadeia pesada é bem compreendida (Fig. 7-11). As células B produtoras de IgM, que não sofreram troca, contêm na sua cadeia pesada Ig um gene VDJ rearranjado adjacente ao primeiro grupo na região constante, que é C_μ . O mRNA de é produzida com a união de um éxon VDJ para os éxons C_μ no RNA inicialmente transcrito, e este mRNA cadeia pesada é traduzido para produzir a cadeia pesada μ , que se associa a uma cadeia leve para dar origem ao anticorpo IgM. Assim, o primeiro anticorpo produzido pelas células B é IgM. Os sinais de CD40 e dos receptores de citocinas estimulam a transcrição por meio de uma das regiões constantes abaixo de C_μ . No íntron 5' de cada região constante (exceto C_δ) existe uma sequência de nucleotídeos preservada chamada de região de troca. Quando uma região constante abaixo se torna transcricionalmente ativa, a região de troca 5' de C_μ se recombina com a região de troca 5' da região constante abaixo, e todo o DNA decorrente é deletado. Uma enzima chamada de **desaminase induzida por ativação** (AID, do inglês, *activation-induced deaminase*), que é induzida pelos sinais do CD40, desempenha um grande papel nesse processo. A AID converte as citosinas (C) no DNA em uracil (U). A ação sequencial de outras enzimas resulta na remoção dos U e na criação de cortes no DNA. Esse tipo de processo em ambas as fitas leva a quebras do DNA de fita dupla. Quando as quebras do DNA de fita dupla em duas regiões de troca são unidas e reparadas, o DNA interveniente é excluído, e um éxon VDJ rearranjado, que estava originalmente próximo ao C_μ , agora pode ser trazido imediatamente a montante da região constante de um isótipo diferente (p. ex., IgG, IgA, IgE). Esse processo é chamado de **recombinação de troca**. O resultado é que as células B começam a produzir uma nova classe de cadeia pesada (determinada pela região C do anticorpo) com a mesma especificidade que a célula B original, uma vez que a especificidade é determinada pelo éxon VDJ rearranjado.

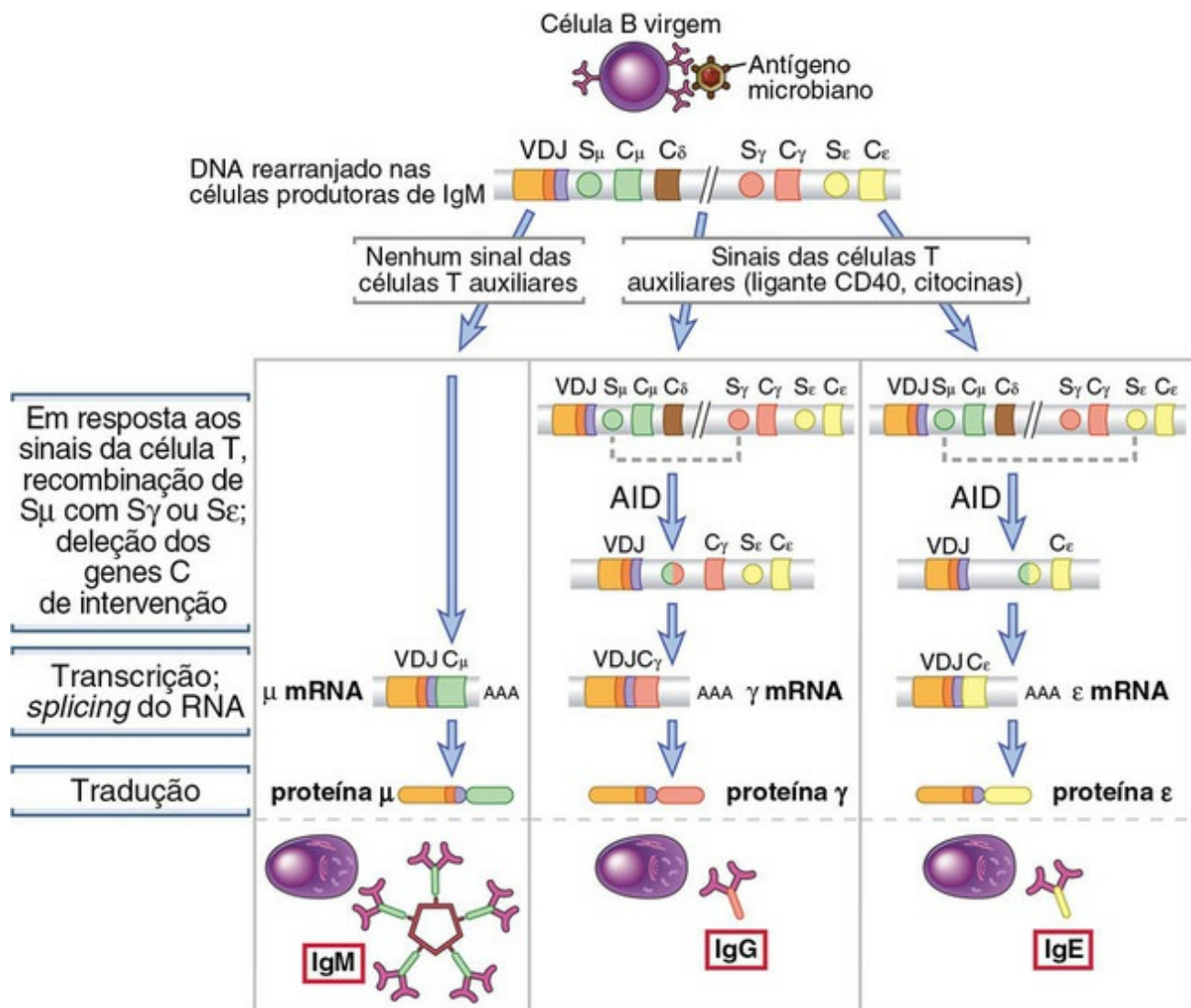


FIGURA 7-11 Mecanismos de troca de isótipo de cadeia pesada da imunoglobulina.

Painel esquerdo, em uma célula B secretora de IgM, a transcrição primária do gene de cadeia pesada do éxon VDJ rearranjado é dividida com os éxons μ para produzir um RNA que codifica a cadeia pesada μ que formará parte de um anticorpo IgM. O VDJ une-se aos éxons μ porque o gene μ está mais próximo da unidade do VDJ rearranjado. Painéis central e direito, os sinais das células T auxiliares (ligante CD40 e citocinas) podem induzir uma recombinação das regiões de troca (S), de modo que o gene rearranjado VDJ se aproxime mais de um gene C abaixo de C _{μ} . A desaminase induzida por ativação de enzima (AID) altera os nucleotídeos nas regiões de troca, de modo que eles podem ser quebrados por outras enzimas e se juntar em regiões de troca mais abaixo; as linhas tracejadas mostram a recombinação da troca. Subsequentemente, quando o gene de cadeia pesada é transcrito, o éxon VDJ é dividido em éxons do gene C abaixo, produzindo uma cadeia pesada com uma nova região constante e, portanto, uma nova classe de Ig. (Os éxons que codificam as cadeias pesadas γ e α não são mostrados para simplificar.) Observe que, embora a região C mude, a região do VDJ, assim como a especificidade do anticorpo, é preservada.

As citocinas produzidas pelas células T auxiliares determinam qual classe de cadeia pesada é produzida ao influenciar qual gene de região constante de cadeia pesada participa na recombinação de troca (Fig. 7-10). Por exemplo, a produção de anticorpos de opsonização, que se ligam para fagocitar receptores Fc é estimulada

pelo interferon- γ (IFN- γ), a citocina característica das células T_H (e também produzida por algumas células T_{FH} derivadas dessas células T_H1). Esses anticorpos de opsonização promovem a fagocitose, um preâmbulo para a destruição microbiana pelos fagócitos. O IFN- γ é também uma citocina de ativação dos fagócitos e estimula as atividades microbidas dos fagócitos. Assim, as ações do IFN- γ sobre os componentes das células B complementam as ações desta citocina sobre os fagócitos. Muitas bactérias e vírus estimulam respostas T_H1 e T_{FH} relacionadas, que ativam os mecanismos causadores que são melhores na eliminação desses microrganismos. Em comparação, a troca para a classe IgE é estimulada pela interleucina (IL)-4, a citocina característica das células T_H2 e T_{FH} relacionadas. A IgE funciona para eliminar helmintos, agindo em conjunto com os eosinófilos, que são ativados pela segunda citocina T_H2 , IL-5. Previsivelmente, os helmintos induzem fortes respostas das T_H2 , e algumas das células T_H2 podem desenvolver-se em células T_{FH} que produzem IL-4. Assim, a natureza da resposta das células auxiliares T a um microrganismo orienta a resposta subsequente aos anticorpos, tornando-a ótima para combater esse microrganismo. Estes são exemplos excelentes de como componentes diferentes do sistema imune são regulados coordenadamente e funcionam juntos contra diferentes tipos de microrganismos, e de como as células T auxiliares podem funcionar como controladoras “mestras” das respostas imunes.

A natureza das classes de anticorpos produzidas é também influenciada pelo local das respostas imunes. Por exemplo, o anticorpo IgA é o principal isótipo produzido nos tecidos linfoides mucosos, talvez porque as citocinas como TGF- β , que promovem a troca com a IgA, são criadas nesses tecidos. As células B ativadas nesses tecidos linfoides também são induzidas para expressar os receptores de quimiocina e as moléculas de adesão que favorecem sua migração para os locais logo abaixo das barreiras epiteliais da mucosa. A IgA é o principal isótipo do anticorpo que pode ser secretado ativamente por meio epitélios da mucosa (Cap. 8). As células B-1 também parecem ser importantes fontes do anticorpo IgA nos tecidos mucosos, especialmente contra antígenos não proteicos.

Maturação da Afinidade

A maturação da afinidade é o processo pelo qual a afinidade dos anticorpos produzidos em resposta a um antígeno proteico aumenta com uma exposição prolongada ou repetida ao antígeno. Devido à maturação da afinidade, a capacidade de os anticorpos se ligarem a um microrganismo ou a um antígeno microbiano aumenta se a infecção for persistente ou recorrente. Esse aumento da afinidade ocorre devido aos pontos de mutação nas regiões V, e em especial nas regiões de ligação de antígenos hipervariáveis dos genes que codificam os anticorpos produzidos (Fig. 7-12). A maturação da afinidade só é encontrada nas respostas às células T dependentes de antígenos proteicos, o que indica que as

células auxiliares são fundamentais para o processo. Esses achados colocam duas questões intrigantes: como as células B sofrem mutações do gene Ig e como as células B de alta afinidade (*i.e.*, mais úteis) são selecionadas para se tornarem progressivamente mais numerosas?

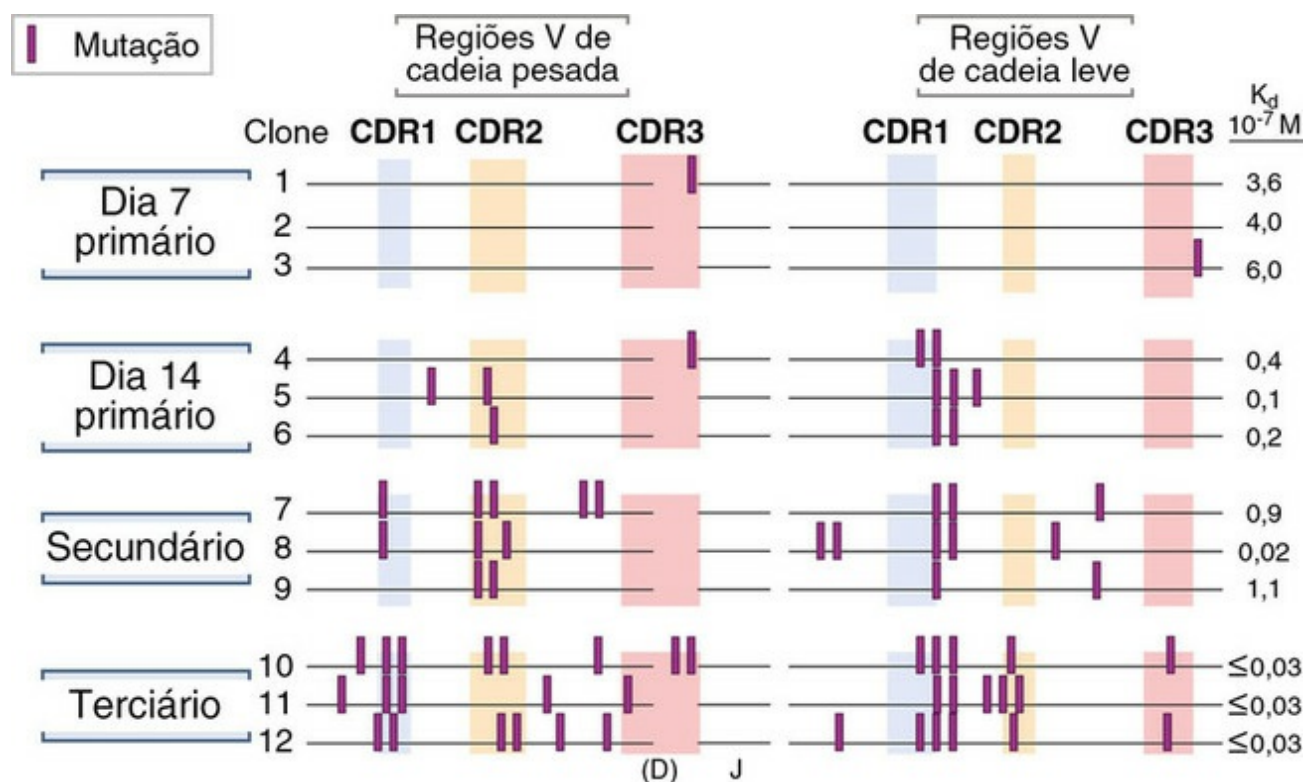


FIGURA 7-12 Maturação da afinidade nas respostas dos anticorpos.

A análise de diversos anticorpos individuais produzidos por diferentes clones de células B contra um antígeno em estágios diferentes de respostas imune primárias, secundárias e terciárias mostra que com o passar do tempo e com imunização repetida os anticorpos produzidos contêm números crescentes de mutações em suas regiões de ligação a antígenos ou regiões determinantes do complemento (CDR). Os anticorpos também mostram afinidades crescentes pelo antígeno, como foi demonstrado por menores constantes de dissociação (K_d) à direita. Esses resultados implicam que as mutações são responsáveis por maiores afinidades dos anticorpos pelo antígeno imunizante. As respostas secundárias e terciárias referem-se a respostas a segunda e terceira imunizações com o mesmo antígeno. (Modificada de Berek C, Milstein C: Mutation drift and repertoire shift in the maturation of the immune response. Immunol Rev 96:23-41, 1987.)

A maturação da afinidade ocorre nos centros germinativos dos folículos linfoides e é o resultado da hipermutação somática dos genes Ig nas células B em divisão, seguida pela seleção de células B de alta afinidade pelo antígeno exibido pelas células dendríticas foliculares (Fig. 7-13). Nos centros germinativos, os genes Ig das células B que se dividem rapidamente passam por inúmeras mutações pontuais. A enzima AID exigida para a troca isotópica também desempenha um papel fundamental na mutação somática. Os U que são produzidos por essa enzima no Ig da região V do DNA são frequentemente convertidos em T durante a replicação do DNA, ou são removidos e reparados pelos mecanismos propensos a erros, que normalmente levam às mutações.

Calcula-se que a frequência das mutações do gene Ig é de uma em 10^3 pares de bases por célula por divisão, cerca de cem mil a um milhão de vezes mais do que a taxa de mutação na maioria dos genes. Por esse motivo, a mutação Ig nas células B do centro germinativo é chamada de **hipermutação somática**. Essa mutação extensiva resulta na geração de diferentes clones de células B cujas moléculas de Ig podem ligar-se com afinidades muito diversas ao antígeno que iniciou a resposta.

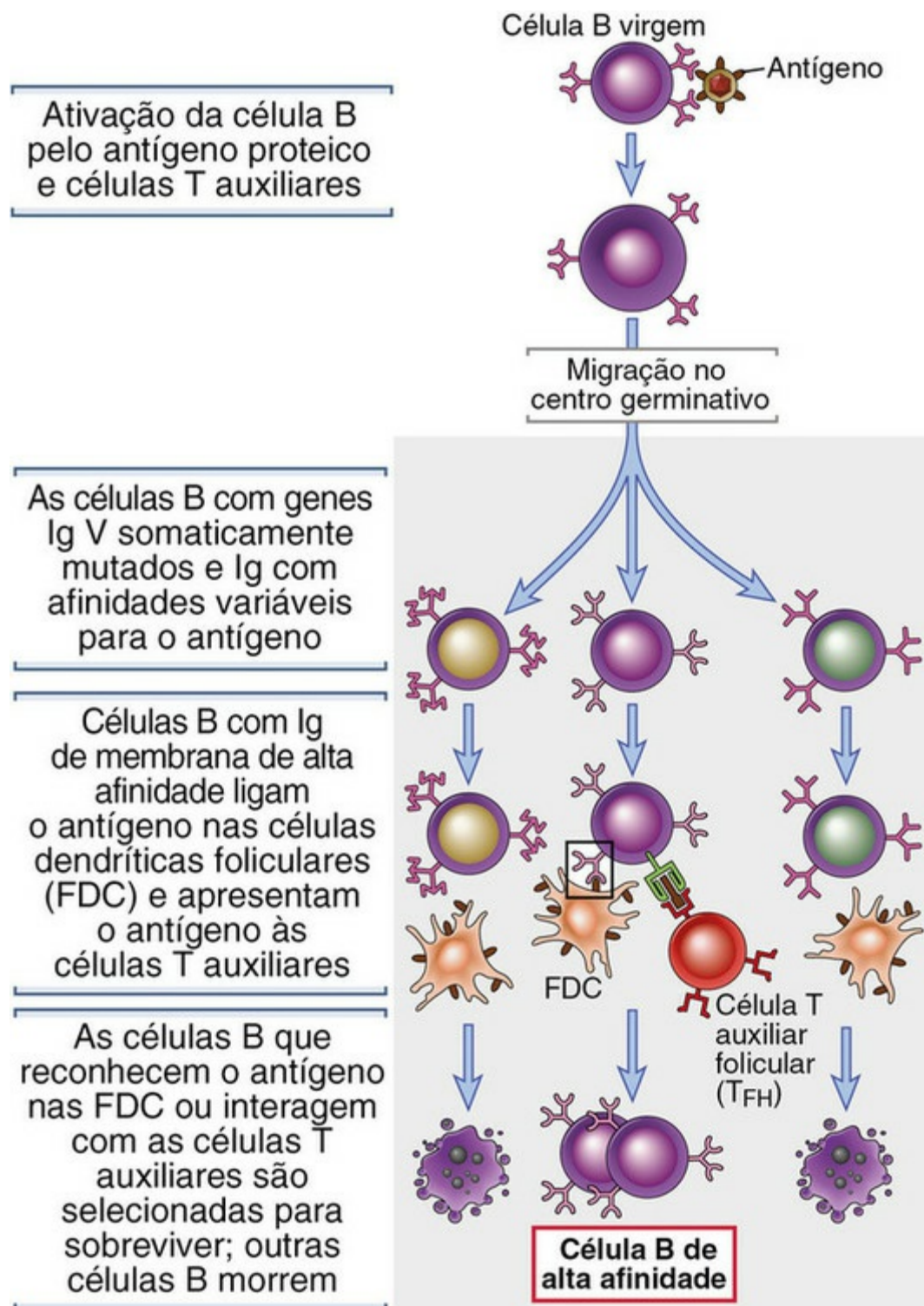


FIGURA 7-13 Seleção de células B de alta afinidade nos centros germinativos.

Algumas das células B ativadas por antígenos, com auxílio das células T, migram para os folículos onde formam centros germinativos, proliferam

rapidamente e acumulam mutações nos seus genes imunoglobulina (Ig) V. As mutações dão origem a células B com diferentes afinidades pelo antígeno. As células dendríticas foliculares (FDC) exibem o antígeno, e apenas as células B capazes de identificar o antígeno são selecionadas para sobreviver. As FDC exibem antígenos pela ligação de imunocomplexos aos receptores Fc ou pela ligação de imunocomplexos com proteínas C3b e C3d do complemento ligadas aos receptores C3 (não exibidos). Células B também se ligam ao antígeno, processam-no e o apresentam às células T auxiliares nos centros germinativos. À medida que mais anticorpos são produzidos, a quantidade de antígeno disponível cai, de modo que apenas as células B que expressam receptores com maiores afinidades podem-se ligar ao antígeno e são selecionadas para sobreviver.

As células B do centro germinativo passam por apoptose a menos que não sejam resgatadas por meio de identificação antigênica ou célula T auxiliar. Enquanto ocorre a hipermutação somática dos genes Ig nos centros germinativos, o anticorpo que foi secretado anteriormente durante a resposta imune se liga ao antígeno residual. Os complexos antígeno- anticorpo formados são capazes de ativar o complemento. Esses complexos são exibidos por células, chamadas de **células dendríticas foliculares** (FDC, do inglês, *follicular dendritic cells*), que residem no centro germinativo e expressam receptores para as porções Fc dos anticorpos e para produtos do complemento, e ambos ajudam a exibir os complexos antígeno-anticorpo. Assim, as células B que sofreram uma hipermutação somática têm uma chance de ligarem-se a antígenos nas células dendríticas foliculares e de serem resgatadas da morte. A maioria das células B de alta afinidade liga-se ao antígeno e é ativada para sobreviver. As células B também internalizam o antígeno, processam-no e apresentam os peptídeos para as células T_{FH} do centro germinativo, que oferecem sinais de sobrevivência crítica. À medida que a resposta imune se desenvolve, e especialmente com imunização repetida, a produção de anticorpos aumenta. Como consequência, a quantidade de antígenos disponível diminui. As células B selecionadas para sobreviver devem ser capazes de se ligar a antígenos em concentrações cada vez menores, e, portanto, estas são células cujos receptores de antígenos apresentam afinidade cada vez maior.

As células secretoras de anticorpos que são produzidas nos centros germinativos também foram chamadas de plasmablastos, porque não são inteiramente diferenciadas. Essas células entram na circulação e tendem a migrar para a medula óssea, onde amadurecem em **plasmócitos** e podem sobreviver por anos e continuar a produzir anticorpos de alta afinidade, mesmo após o antígeno ser eliminado. Calcula-se que mais da metade dos anticorpos no sangue de um adulto normal seja produzida por essas células de longa duração, e assim os anticorpos circulantes refletem cada história individual de exposição a antígenos. Esses anticorpos fornecem um nível de proteção imediato se o antígeno (microrganismo ou toxina) retornar ao organismo. Uma fração das células B ativadas, que com frequência são a progênie da troca de classe das células B de alta afinidade, não se diferencia em células secretoras de anticorpos ativas, mas se

torna **células de memória**. As células de memória não secretam anticorpos, mas circulam no sangue e residem em vários tecidos. Elas sobrevivem durante meses ou anos na ausência de exposição adicional a antígenos, prontas para uma resposta rápida no caso de o antígeno ser reintroduzido.

Respostas dos anticorpos aos antígenos independentes de T

Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não proteicos provocam respostas de anticorpos sem a participação das células T auxiliares. Devemos lembrar que esses antígenos não proteicos não são capazes de ligação com as moléculas do MHC, portanto não podem ser vistos pelas células T ([Cap. 3](#)). Diversas bactérias contêm cápsulas ricas em polissacarídeos, e a defesa contra estas bactérias é mediada, sobretudo, por anticorpos que se ligam a polissacarídeos capsulares e visam à bactéria para fagocitose. As respostas de anticorpos aos antígenos independentes de T diferem das respostas às proteínas, e a maioria dessas diferenças pode ser atribuída aos papéis das células T auxiliares nas respostas dos anticorpos às proteínas ([Fig. 7-14](#)). Como os antígenos polissacarídeos e lipídios frequentemente contêm variedades multivalentes do mesmo epítipo, esses antígenos são capazes de realizar uma ligação cruzada com diversos receptores de antígenos em uma célula B específica. Esta ampla ligação cruzada pode ativar as células B com intensidade suficiente para estimular sua proliferação e diferenciação sem necessidade das células T auxiliares. Antígenos proteicos que ocorrem naturalmente, em geral, não são multivalentes, e esse pode ser o motivo pelo qual não induzem respostas completas das células B por si sós, mas dependem das células T para estimular a produção de anticorpos. Além disso, células B de zonas marginais no baço são os maiores contribuintes para resposta de anticorpo independente de T aos antígenos nascidos no sangue, e células B-1 fazem respostas T independentes aos antígenos nos tecidos mucosos e no peritônio.

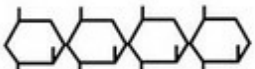
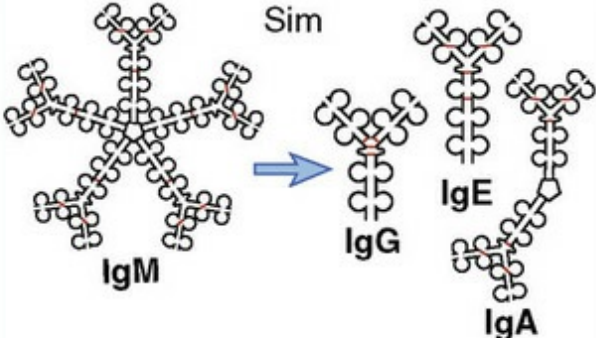
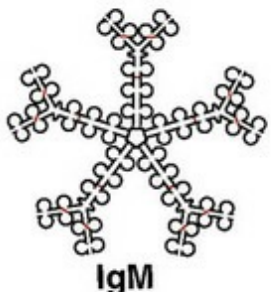
	Antígeno dependente do timo	Antígeno independente do timo
Natureza química	Proteínas 	Antígenos poliméricos, sobretudo os polissacarídeos; também glicolipídios, ácidos nucleicos 
Características da resposta dos anticorpos		
Troca isotípica		Troca de nível baixo 
Maturação da afinidade	Sim	Pouca ou nenhuma
Resposta secundária (células B de memória)	Sim	Somente vista com alguns antígenos polissacarídicos

FIGURA 7-14 Características das respostas dos anticorpos aos antígenos dependentes de T e independentes de T.
 Os antígenos dependentes de T (proteínas) e independentes de T (não são proteínas) induzem respostas de anticorpos com características diferentes, refletindo amplamente a influência das células T auxiliares nas respostas aos antígenos proteicos. Ig, Imunoglobulina (classe).

Regulação das respostas imunes humorais: retroalimentação de anticorpos

Depois que os linfócitos B se diferenciam em células secretoras de anticorpos e em células de memória, uma fração dessas células sobrevive durante longos períodos, mas a maioria das células B ativadas provavelmente morre devido a um processo de morte celular programada. Esta perda gradual das células B ativadas contribui com o declínio fisiológico da resposta imune humoral. As células B também utilizam um mecanismo especial para suspender a produção de

anticorpos. À medida que o anticorpo IgG é produzido e circula pelo corpo, o anticorpo se liga ao antígeno que ainda está disponível no sangue e nos tecidos, formando imunocomplexos. As células B específicas para o antígeno podem ligar-se à parte antigênica do imunocomplexo por meio de seus receptores de Ig. Ao mesmo tempo, a “extremidade” Fc do anticorpo IgG ligado pode ser identificada por um receptor Fc, que se expressa nas células B (assim como em muitas células mieloides), denominado FcγRIIB ([Fig. 7-15](#)). Este receptor Fc envia sinais negativos que suspendem os sinais induzidos pelo receptor do antígeno, terminando assim as respostas das células B. Esse processo em que os anticorpos ligados aos antígenos inibem ainda mais a produção de anticorpos é chamado de **retroalimentação de anticorpo**. Serve para terminar as respostas imunes humorais assim que quantidades suficientes de anticorpos de IgG tiverem sido produzidas.

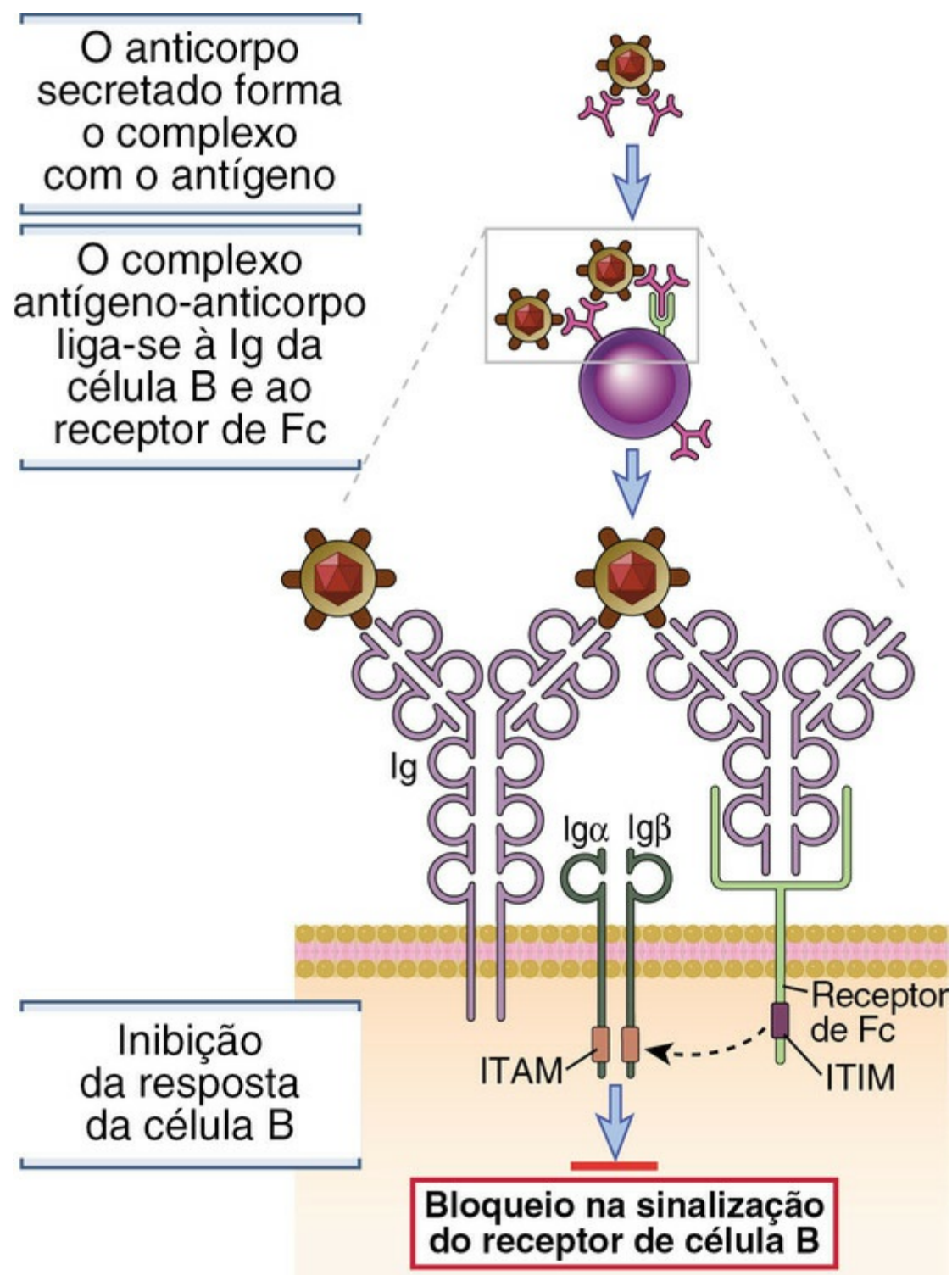


FIGURA 7-15 Mecanismos de retroalimentação de anticorpos. Os anticorpos IgG secretados formam imunocomplexos (complexos antígeno-anticorpo) com antígeno residual. Os complexos interagem com as células B específicas para o antígeno, com os receptores de membrana imunoglobulina (Ig) que identificam epítomos do antígeno e um determinado tipo de receptor Fc (Fc γ RII) reconhecendo o anticorpo ligado. Os receptores Fc bloqueiam os sinais de ativação do receptor de antígeno e terminam, assim, a ativação das células B. O domínio citoplasmático da célula B Fc γ RII contém um ITIM que liga as enzimas que inibem a ativação da célula B mediada pelo receptor do antígeno. ITAM, Motivo de ativação de imunorreceptor via tirosina; ITIM, motivo de inibição de imunorreceptor via tirosina.

Resumo

- ✱ A imunidade humoral é mediada por anticorpos que se ligam a microrganismos extracelulares e suas toxinas, que são neutralizados ou são alvo para a eliminação por fagócitos e pelo sistema complemento.
- ✱ As respostas imunes humorais a antígenos não proteicos são iniciadas pela identificação dos antígenos por meio de receptores específicos das células B virgens. A ligação do antígeno realiza uma ligação cruzada com receptores de Ig das células B específicas, e sinais bioquímicos são enviados para o interior das células B pelas proteínas de sinalização associadas à Ig. Esses sinais induzem a expansão clonal da célula B e secreção de IgM.
- ✱ A resposta imunológica humoral a um antígeno proteico, chamada de resposta dependente de T, é iniciada pela ligação de proteínas a receptores Ig específicos nas células B virgens, nos folículos linfoides. Isso resulta em geração de sinais que preparam as células B para a interação com as células T auxiliares. Além disso, as células B internalizam e processam o antígeno e exibem peptídeos do MHC classe II para as células T auxiliares ativadas, também específicos para o antígeno. As células T auxiliares expressam CD40L e secretam citocinas, que funcionam juntas para estimular altos níveis de proliferação e diferenciação de células B. Algumas células T auxiliares, chamadas de células T auxiliares foliculares (T_{FH}), migram para o centro germinativo e são especialmente eficazes na estimulação da troca isotípica e na maturação da afinidade.
- ✱ A troca de isótipo de cadeia pesada (ou troca de classe) é o processo pelo qual o isótipo, mas não a especificidade, dos anticorpos produzidos em resposta a antígeno muda enquanto a resposta humoral prossegue. A troca de isótipos depende da combinação de CD40L e das citocinas, ambas expressas por células T auxiliares. Citocinas diferentes induzem troca de diferentes isótipos de anticorpos, possibilitando ao sistema imunológico responder de modo mais efetivo a diferentes tipos de microrganismos.
- ✱ A maturação da afinidade é o processo pelo qual a afinidade dos anticorpos pelos antígenos proteicos aumenta devido a uma exposição prolongada ou repetida aos antígenos. O processo se inicia com sinais das células T_{FH} resultando na migração das células B para os folículos e formação de centros germinativos. Nessa situação, as células B proliferam rapidamente e seus genes Ig V sofrem mutações somáticas extensivas. O antígeno que formou complexo com o anticorpo secretado é exibido pelas células dendríticas foliculares nos centros germinativos. As células B que identificam o antígeno com alta afinidade são selecionadas para sobreviver, dando origem à maturação da resposta dos anticorpos.
- ✱ A resposta humoral inicial dependente de T ocorre nos focos extrafoliculares e gera níveis baixos de anticorpos, com pouca troca isotípica, cujos isótipos são produzidos pelos plasmócitos de vida curta. A resposta humoral tardia desenvolve-se em centros germinativos e leva a uma extensa troca isotípica e

maturação da afinidade, geração de plasmócitos de vida longa que secretam anticorpos por muitos anos e desenvolvimento de células B de memória de vida curta, que respondem rapidamente ao se reencontrar com o antígeno pela proliferação e secreção dos anticorpos de alta afinidade.

- ✱ Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não proteicos são chamados de antígenos independentes de T, porque são capazes de induzir respostas de anticorpos sem auxílio das células T. A maioria dos antígenos independentes de T contém diversos epítomos idênticos capazes de realizar ligações cruzadas com diversos receptores de Ig em uma célula B, fornecendo sinais adequados para as células B mesmo na ausência da ativação das células T auxiliares. As respostas de anticorpos aos antígenos independentes de T apresentam menos troca de classe de cadeia pesada e menor maturação da afinidade do que as respostas aos antígenos proteicos dependentes de T.
- ✱ Os anticorpos secretados formam imunocomplexos com antígenos residuais e suspendem a ativação das células B pelo envolvimento de um receptor inibidor Fc nas células B.

Perguntas de revisão

1. Quais são os sinais que induzem as respostas das células B a antígenos proteicos e antígenos polissacarídeos?
2. Descreva algumas das diferenças entre as respostas primárias e secundárias de anticorpos a um antígeno proteico.
3. Como as células T auxiliares específicas para um antígeno interagem com os linfócitos B específicos para o mesmo antígeno? Onde essas interações ocorrem principalmente em um linfonodo?
4. Quais são os mecanismos pelos quais as células T auxiliares estimulam a proliferação e a diferenciação das células B? Quais são as semelhanças entre esses mecanismos e os mecanismos de ativação de macrófagos mediada pelas células T?
5. Quais são os sinais que induzem a troca de isótipo de cadeia pesada e qual é a importância deste fenômeno na defesa do hospedeiro contra microrganismos diferentes?
6. O que é maturação da afinidade? Como ela é induzida, e como as células B de alta afinidade são selecionadas para sobreviver?
7. Quais são as características das respostas dos anticorpos aos polissacarídeos e lipídios? Quais são os tipos de bactérias que estimulam, sobretudo, estes tipos de respostas de anticorpos?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Mecanismos Efetores da Imunidade Humoral

A Eliminação das Toxinas e dos Microrganismos Extracelulares

PROPRIEDADES DE ANTICORPOS QUE DETERMINAM A FUNÇÃO EFETORA

NEUTRALIZAÇÃO DE MICRORGANISMOS E TOXINAS MICROBIANAS

OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE

CITOTOXICIDADE CELULAR DEPENDENTE DE ANTICORPOS

REAÇÕES MEDIADAS POR IMUNOGLOBULINA E EOSINÓFILOS/MASTÓCITOS

O SISTEMA COMPLEMENTO

- Vias de Ativação do Complemento

- Funções do Sistema Complemento

- Regulação da Ativação do Complemento

FUNÇÕES DOS ANTICORPOS EM LOCAIS ANATÔMICOS ESPECIAIS

- Imunidade da Mucosa

- Imunidade Neonatal

EVASÃO DA IMUNIDADE HUMORAL PELOS MICRORGANISMOS

VACINAÇÃO

RESUMO

A imunidade humoral é o tipo de defesa do hospedeiro mediada pelos anticorpos secretados, e é importante na proteção contra microrganismos extracelulares e suas toxinas. Os anticorpos impedem as infecções quando bloqueiam a capacidade de ligação dos microrganismos e de infectar as células hospedeiras. Os anticorpos também se ligam às toxinas microbianas e as impedem de lesar as células hospedeiras. Além disso, os anticorpos funcionam

de modo a eliminar microrganismos, toxinas e células infectadas do corpo. Embora os anticorpos sejam o único mecanismo de imunidade adquirida contra microrganismos extracelulares, eles podem não ser capazes de atingir os microrganismos que vivem dentro das células. No entanto, a imunidade humoral é vital até mesmo na defesa contra os microrganismos que vivem e se dividem dentro de células, como os vírus, pois os anticorpos podem-se ligar a esses microrganismos antes que penetrem nas células hospedeiras ou durante a passagem de uma célula infectada para uma não infectada e, desse modo, previnem a infecção. Os defeitos na produção de anticorpos estão associados ao aumento da suscetibilidade às infecções por diversas bactérias, vírus e parasitas. A maioria das vacinas eficazes age estimulando a produção de anticorpos.

Este capítulo descreve como os anticorpos oferecem defesa contra infecções, abordando as seguintes questões:

- Quais são os mecanismos usados pelos anticorpos circulantes no combate a diferentes tipos de agentes infecciosos e suas toxinas?
- Qual é o papel do sistema de complemento na defesa contra os microrganismos?
- Como os anticorpos combatem os microrganismos que entram pelo trato gastrointestinal e pela via respiratória?
- Como os anticorpos protegem o feto e o recém-nascido das infecções?

Antes de descrever os mecanismos de funcionamento dos anticorpos na defesa do hospedeiro, vamos resumir as características das moléculas de anticorpos que são importantes para essas funções.

Propriedades de anticorpos que determinam a função efetora

Diversas características da produção e estrutura dos anticorpos contribuem de maneiras importantes com as funções dessas moléculas na defesa do hospedeiro.

Os anticorpos agem por todo o corpo e nos lúmens dos órgãos da mucosa. Os anticorpos são produzidos após a estimulação dos linfócitos B pelos antígenos nos órgãos linfoides periféricos (linfonodos, baço e tecidos linfoides mucosos) e nos locais teciduais da inflamação. Muitos dos linfócitos B estimulados por antígenos diferenciam-se em plasmócitos secretores de anticorpos, alguns dos quais permanecem nos órgãos linfoides ou nos tecidos inflamados, enquanto outros migram e residem na medula óssea. Os plasmócitos sintetizam e secretam anticorpos de diferentes isótipos (classes) de cadeia pesada. Esses anticorpos secretados entram no sangue, de onde podem atingir qualquer local de infecção periférico e nas secreções mucosas, onde previnem infecções pelos microrganismos que tentam penetrar pelo epitélio. Assim, os anticorpos são capazes de realizar suas funções por todo o corpo.

Os anticorpos protetores são produzidos durante a primeira resposta (resposta primária) a um microrganismo e em maiores quantidades durante respostas

subsequentes (resposta secundárias) (Cap. 7; Fig. 7-3). A produção de anticorpos se inicia durante a primeira semana após infecção ou vacinação. Os plasmócitos que migram para a medula óssea continuam a produzir anticorpos por meses ou anos. Se o microrganismo tentar infectar novamente o hospedeiro, os anticorpos secretados anteriormente fornecem proteção imediata. Alguns dos linfócitos B estimulados por antígenos se diferenciam em células de memória, que não secretam anticorpos, mas ficam esperando pelo antígeno. Em um segundo contato com o microrganismo, essas células de memória rapidamente se diferenciam em células produtoras de anticorpos, fornecendo uma grande quantidade de anticorpos para uma defesa mais eficaz contra a infecção. Um objetivo da vacinação é estimular o desenvolvimento de plasmócitos de longa duração e células de memória.

Os anticorpos utilizam suas regiões de ligação de antígenos (Fab) para ligar-se a e bloquear os efeitos nocivos dos microrganismos e toxinas, e usam suas regiões Fc para ativar diversos mecanismos efetores que eliminam esses microrganismos e toxinas (Fig. 8-1). Essa segregação espacial do reconhecimento antigênico e funções efetoras das moléculas do anticorpo foram apresentadas no [Capítulo 4](#). Os anticorpos bloqueiam estericamente a ineficácia dos microrganismos e os efeitos prejudiciais das toxinas microbianas simplesmente por estarem ligados aos microrganismos e toxinas, utilizando apenas suas regiões Fab para fazer isso. Outras funções dos anticorpos requerem a participação de diversos componentes da defesa do hospedeiro, como os fagócitos e o sistema complemento. As porções Fc das moléculas das imunoglobulinas (Ig), formadas pelas regiões constantes das cadeias pesadas, contêm os locais de ligação para os fagócitos e proteínas do complemento. A ligação dos anticorpos ao Fc e aos receptores do complemento com os anticorpos só ocorre depois que diversas moléculas Ig identificam e se ligam a um microrganismo ou antígeno microbiano. Portanto, até mesmo as funções do anticorpo dependentes de Fc requerem a identificação dos antígenos pelas regiões Fab. Essa característica dos anticorpos garante que a ativação dos mecanismos efetores ocorra apenas quando houver necessidade, ou seja, quando seus antígenos-alvo forem identificados.

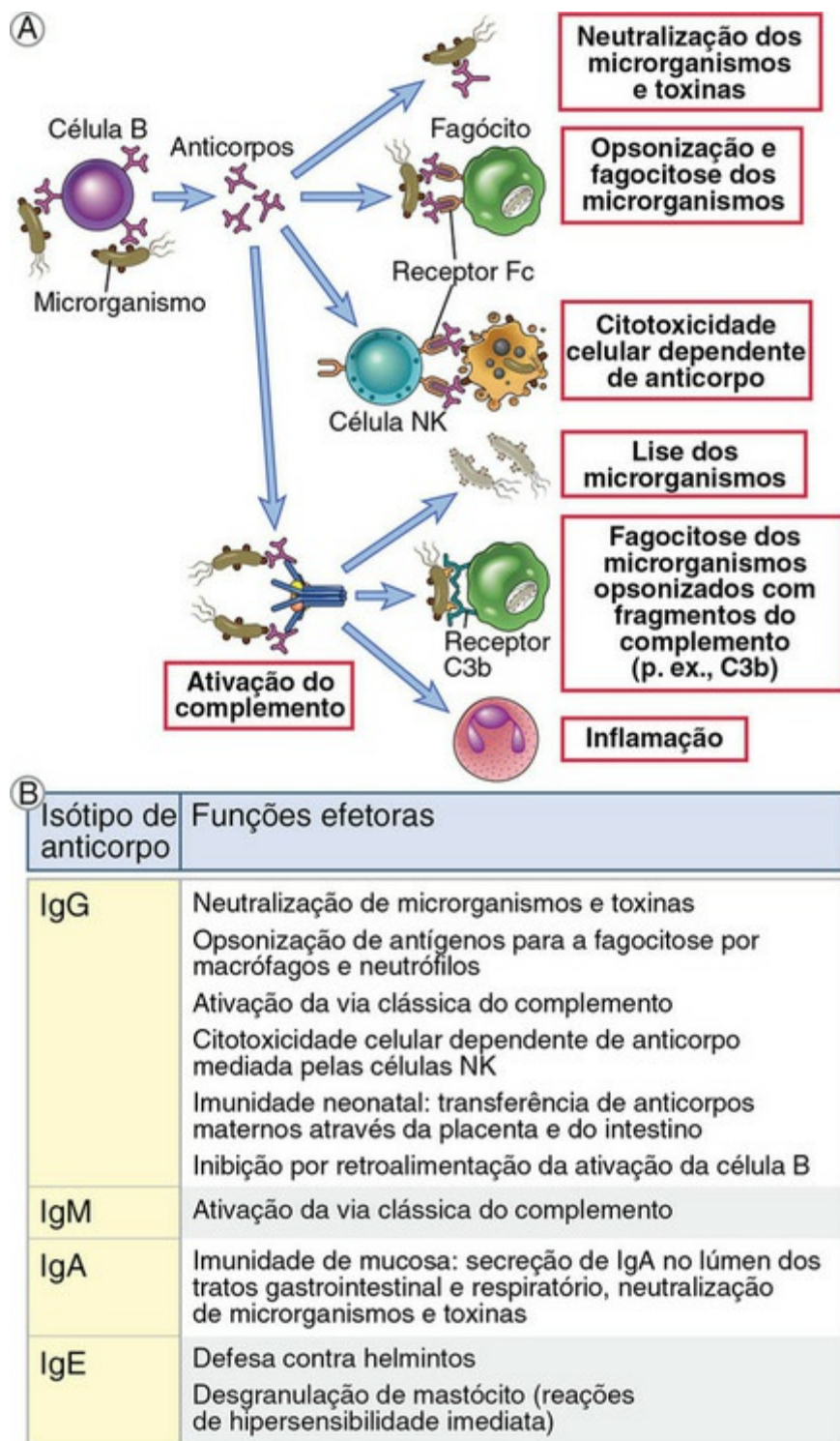


FIGURA 8-1 As funções efetoras dos anticorpos.

Os anticorpos são produzidos por meio da ativação dos linfócitos B pelos antígenos e por outros sinais (não mostrados). Os anticorpos de diferentes classes de cadeias pesadas (isótipos) desempenham diferentes funções efetoras, que são ilustradas esquematicamente no painel **A** e resumidas no painel **B**. (Algumas das propriedades dos anticorpos estão relacionadas na Fig. 4-3.) Ig, Imunoglobulina; NK, *natural killer*.

A troca de isótipo (classe) de cadeia pesada e a maturação da afinidade aumentam as funções protetoras dos anticorpos. A troca de isótipo e a maturação da afinidade são duas mudanças que ocorrem nos anticorpos produzidos pelos linfócitos B estimulados por antígenos, especialmente durante respostas aos antígenos proteicos (Cap. 7). A troca de isótipo de cadeia pesada resulta na produção de anticorpos com regiões Fc distintas, capazes de funções efetoras

diferentes (Fig. 8-1). Com a troca de diferentes classes de anticorpos em resposta a diversos microrganismos, o sistema imune humoral é capaz de ativar mecanismos de excelência do hospedeiro para o seu combate. A maturação da afinidade é induzida pelo estímulo prolongado ou repetido com antígenos proteicos, e isso leva à produção de anticorpos com afinidades cada vez maiores por esse antígeno. Essa mudança aumenta a capacidade de ligação dos anticorpos e de neutralizar ou eliminar microrganismos, especialmente se os microrganismos forem persistentes ou capazes de infecções recorrentes. Essa é uma das razões para a prática recomendada de dar múltiplas séries de imunizações com o mesmo antígeno para gerar a imunidade protetora.

A troca para o isótipo IgG prolonga a duração de um anticorpo no sangue e, portanto, aumenta a atividade funcional do anticorpo. Um receptor de Fc neonatal (FcRn) é expresso na placenta, no endotélio e em alguns outros tipos celulares. No endotélio, o FcRn tem uma participação especial na proteção dos anticorpos IgG do catabolismo intracelular (Fig. 8-2). O FcRn é encontrado nos endossomas das células endoteliais, onde se liga à IgG que foi capturada pelas células. Uma vez ligada ao FcRn, a IgG é reciclada de volta à circulação, evitando assim a degradação lisossomal. Esse mecanismo único de proteção de uma proteína sanguínea é a razão pela qual os anticorpos IgG têm meias-vidas em torno de 3 semanas, muito maiores do que as meias-vidas de outros isótipos de Ig e da maioria das outras proteínas plasmáticas. Essa propriedade das regiões Fc da IgG tem sido explorada para aumentar a meia-vida de outras proteínas através do acoplamento de proteínas às regiões Fc de uma Ig. Um dos muitos agentes terapêuticos baseados nesse princípio é a proteína da fusão Fc do receptor do fator de necrose tumoral (TNF) usada para tratar várias doenças inflamatórias. Através do acoplamento do receptor solúvel à porção Fc de uma molécula de IgG humana, a meia-vida da proteína aumenta muito mais do que aquela do receptor sozinho.

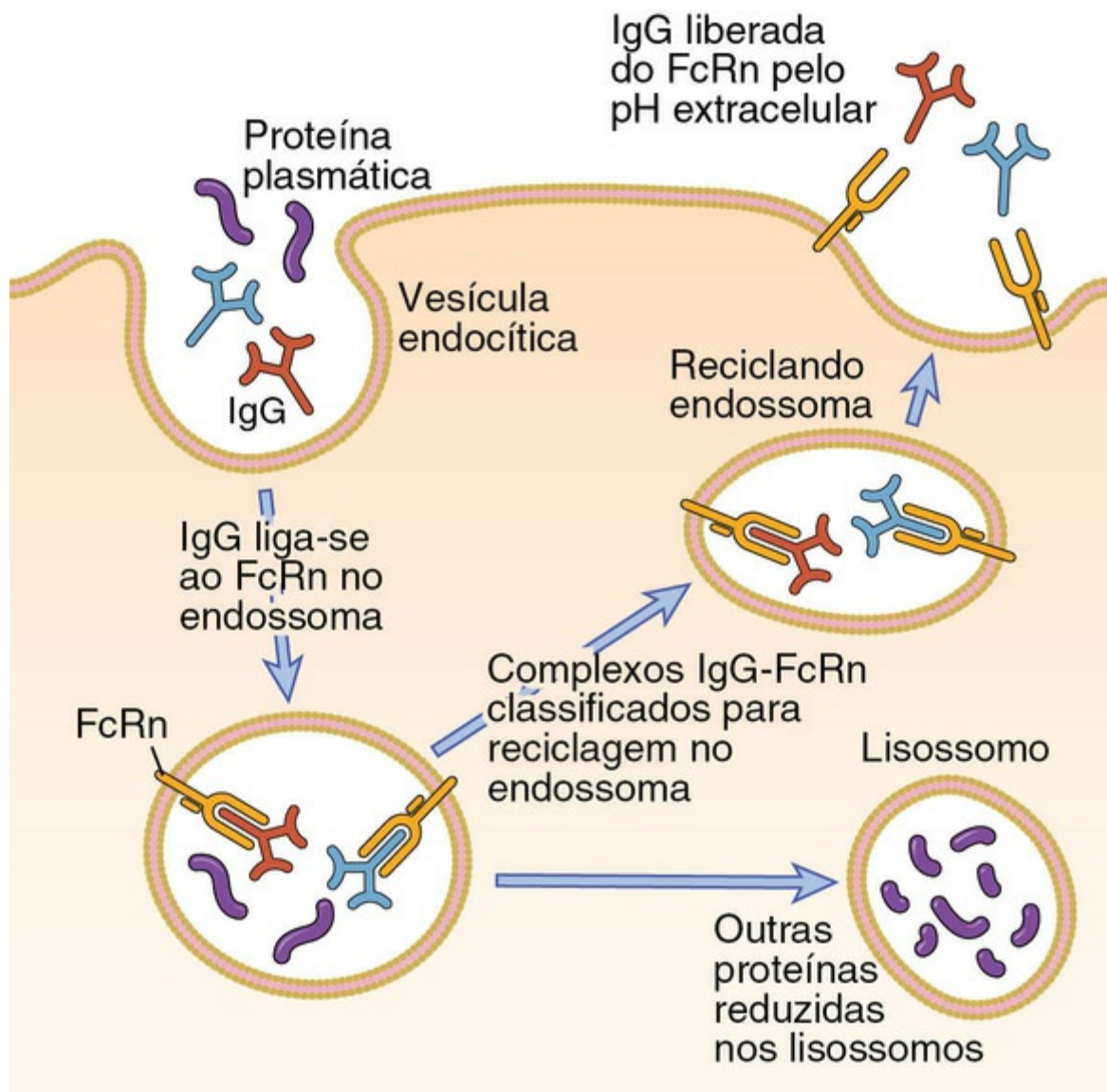


FIGURA 8-2 O receptor Fc neonatal (FcRn) contribui com as moléculas IgG de meia-vida longa.

As moléculas circulantes de IgG são ingeridas pelas células endoteliais e ligam-se ao FcRn, um receptor de ligação da IgG presente no ambiente ácido dos endossomas. Nas células endoteliais, o FcRn sequestra as moléculas de IgG nas vesículas endossomais (pH ~4). Os complexos de FcRn-IgG reciclam de volta à superfície celular, onde eles ficam expostos ao pH neutro (~7) do sangue, que libera o anticorpo de ligação de volta para circulação.

Com essa introdução, a discussão segue para os mecanismos usados pelos anticorpos para combater as infecções. Grande parte do capítulo está voltada para os mecanismos efetores que não são influenciados por considerações anatômicas; ou seja, eles podem ser ativos em qualquer local do organismo. No final do capítulo vamos descrever as características especiais das funções dos anticorpos em localizações anatômicas especiais.

Neutralização de microrganismos e toxinas microbianas

Os anticorpos são capazes de ligar, bloquear ou neutralizar a infectividade dos

microrganismos e as interações das toxinas microbianas com as células hospedeiras (Fig. 8-3). A maioria dos microrganismos utiliza as moléculas de seu envelope ou das paredes celulares para se ligar e penetrar nas células do hospedeiro. Os anticorpos podem ligar-se a essas moléculas da superfície microbiana, impedindo assim a infecção microbiana no hospedeiro. As vacinas mais eficazes disponíveis atualmente funcionam estimulando a produção de anticorpos neutralizantes, que se ligam aos microrganismos impedindo uma infecção subsequente das células. Os microrganismos que conseguem entrar nas células do hospedeiro podem ser liberados dessas células infectadas e afetar outras células vizinhas. Os anticorpos podem neutralizar os microrganismos durante sua passagem de célula para célula, e dessa maneira limitam a disseminação da infecção. Quando um microrganismo infeccioso coloniza um hospedeiro, seus efeitos nocivos podem ser causados por endotoxinas ou exotoxinas que com frequência se ligam aos receptores específicos nas células hospedeiras e, desse modo, medeiam seus efeitos. Os anticorpos contra as toxinas impedem sua ligação com as toxinas nas células do hospedeiro e bloqueiam seus efeitos. A demonstração realizada por Emil von Behring desse tipo de proteção mediada pela administração de anticorpos contra a toxina da difteria foi a primeira demonstração formal de imunidade terapêutica contra um microrganismos ou sua toxina, chamada, então, de terapia sérica, e foi a base para a concessão a seu autor do primeiro Prêmio Nobel de Medicina em 1901.

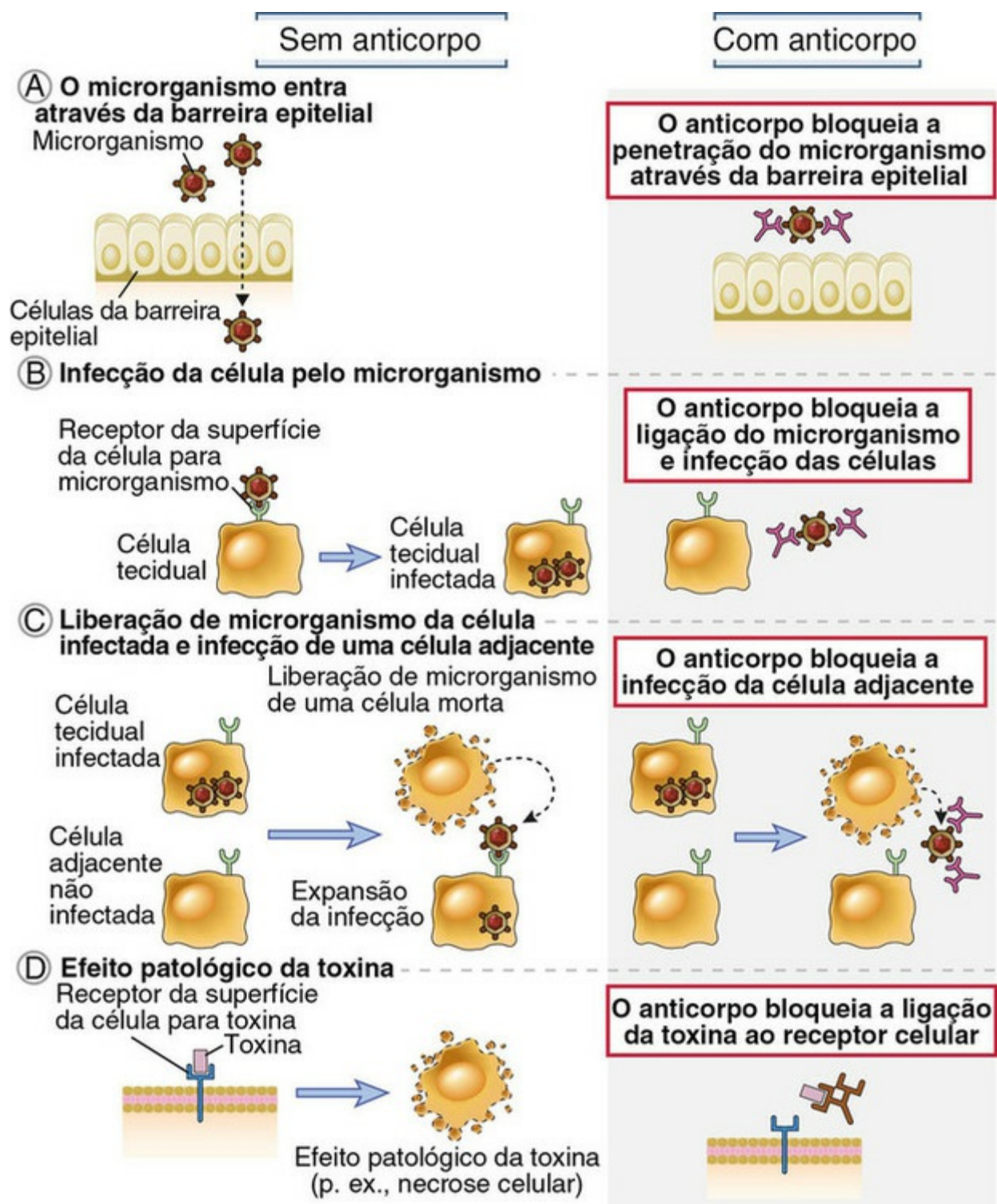


FIGURA 8-3 Neutralização de microrganismos e toxinas pelos anticorpos.

A, Os anticorpos nas superfícies epiteliais, como nos tratos gastrointestinal e respiratório, bloqueiam a entrada dos microrganismos ingeridos e inalados, respectivamente. **B**, Os anticorpos impedem que os microrganismos se liguem às células e, dessa maneira, bloqueiam a sua capacidade de infectar as células do hospedeiro. **C**, Os anticorpos inibem a disseminação dos microrganismos de uma célula infectada para uma célula adjacente não infectada. **D**, Os anticorpos bloqueiam a ligação das toxinas às células, portanto, inibem os efeitos patológicos das toxinas.

Opsonização e fagocitose

Os anticorpos revestem microrganismos e promovem sua ingestão pelos

fagócitos (Fig. 8-4). O processo de revestimento das partículas para uma subsequente fagocitose é chamado de **opsonização**, e as moléculas que revestem microrganismos e aumentam sua fagocitose são chamadas de **opsoninas**. Quando diversas moléculas de anticorpos se ligam a um microrganismo, forma-se um conjunto de regiões Fc que se projetam além da superfície microbiana. Se os anticorpos pertencem a certos isótipos (IgG1 e IgG3 nos seres humanos), suas regiões Fc se ligam a um receptor de alta afinidade para as regiões Fc das cadeias pesadas γ , chamadas de Fc γ RI (CD64), que se expressam nos neutrófilos e macrófagos. O fagócito estende a sua membrana plasmática em volta do microrganismo opsonizado e envolve o microrganismo em uma vesícula chamada fagossoma, que se funde com os lisossomas. A ligação da extremidade Fc do anticorpo com Fc γ RI também ativa os fagócitos, pois o Fc γ RI contém uma cadeia de sinalização que desencadeia diversas vias bioquímicas nos fagócitos. Os neutrófilos ou os macrófagos ativados produzem grandes quantidades de intermediários reativos de oxigênio, óxido nítrico e enzimas proteolíticas em seus lisossomas, e todos se associam para destruir o microrganismo ingerido. A fagocitose mediada por anticorpos é o principal mecanismo de defesa contra as bactérias encapsuladas, como os pneumococos. As cápsulas dessas bactérias ricas em polissacarídeos protegem os organismos da fagocitose na ausência de anticorpos, mas a opsonização pelos anticorpos promove a fagocitose e a destruição das bactérias. O baço contém grandes quantidades de fagócitos, e é um local importante de eliminação fagocítica de bactérias opsonizadas. Isso explica por que os pacientes submetidos à esplenectomia em uma ruptura traumática do órgão são suscetíveis às infecções disseminadas pelas bactérias encapsuladas.

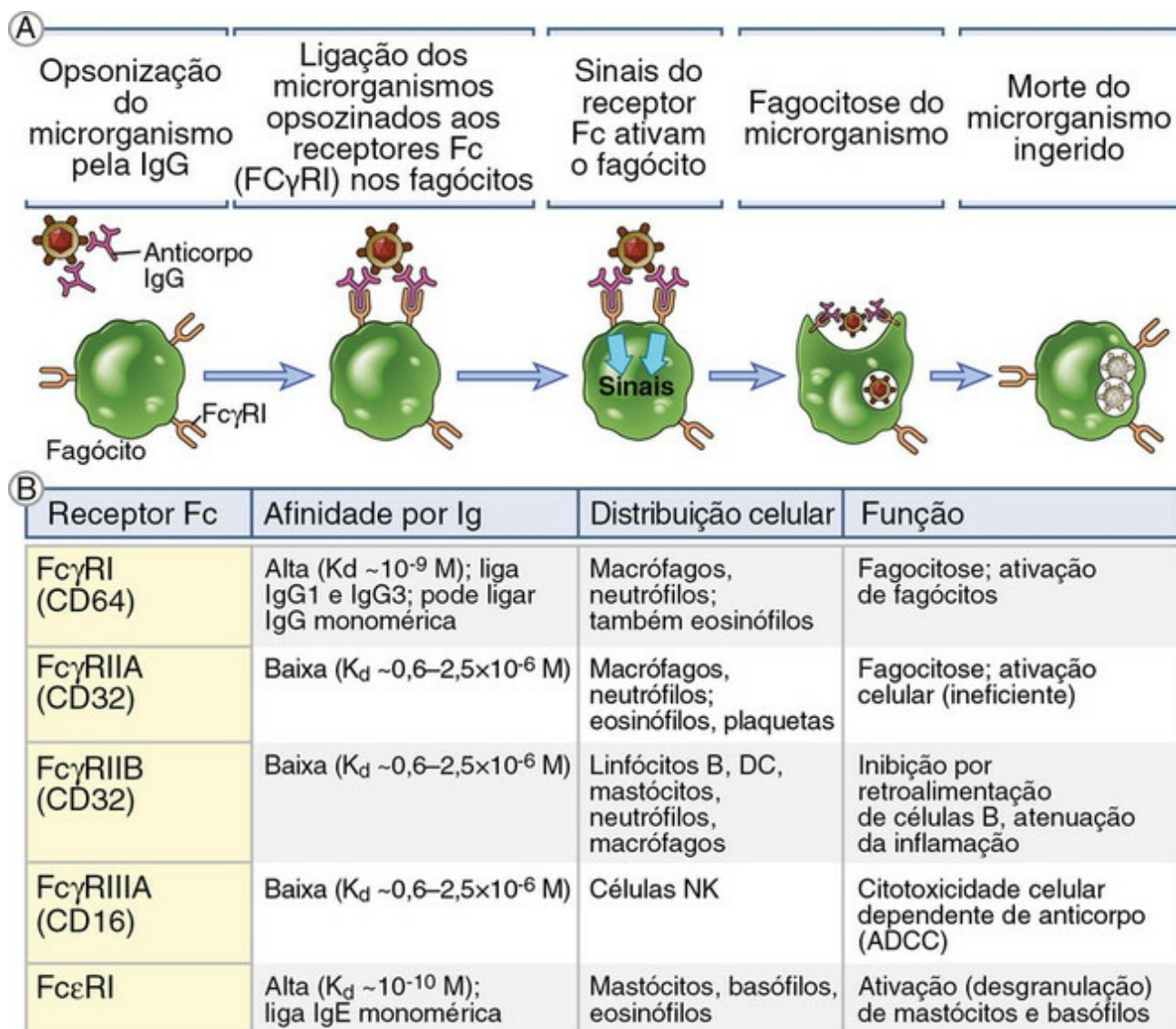


FIGURA 8-4 Opsonização mediada por anticorpos e fagocitose de microrganismos.

A, Anticorpos de algumas subclasses de IgG se ligam aos microrganismos e, então, são reconhecidos pelos receptores Fc nos fagócitos. Os sinais dos receptores Fc promovem a fagocitose dos microrganismos opsonizados e ativam os fagócitos para destruir esses microrganismos. **B**, Os diferentes tipos de receptores Fc humanos, a sua distribuição celular e suas funções estão relacionados. DC, Células dendríticas; Ig, imunoglobulina; NK, *natural killer*.

Um dos receptores de Fcγ, o FcγRIIB, é importante não pela função efetora dos anticorpos, mas por encerrar a produção de anticorpos e reduzir a inflamação. O papel do FcγRIIB em inibir a retroalimentação da ativação da célula B foi discutido no Capítulo 7 (Fig. 7-15). O FcγRIIB também inibe a ativação de macrófagos e células dendríticas e pode, assim, ter uma função anti-inflamatória também. A IgG agrupada de doadores saudáveis é dada por via intravenosa aos pacientes com diversas doenças inflamatórias. Essa preparação é chamada de **imunoglobulina intravenosa** (IVIG, do inglês, *intravenous immune globulin*), e seu efeito benéfico nessas doenças pode ser parcialmente mediado por sua ligação ao FcγRIIB em várias células.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

As células *natural killer* (NK) e outros leucócitos podem ligar-se às células revestidas por anticorpos e destruí-las (Fig. 8-5). As células NK expressam um receptor de Fcγ chamado FcγRIII (CD16), que é um dos diversos tipos de receptores ativadores da célula NK (Cap. 2). O FcγRIII liga-se aos arranjos de anticorpos IgG presos à superfície de uma célula, gerando sinais que fazem com que a célula NK descarregue suas proteínas granulosas, que eliminam a célula opsonizada. Esse processo é chamado de **citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos** (ADCC, do inglês, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). As células infectadas com vírus envelopados normalmente expressam glicoproteínas virais em sua superfície, que podem ser reconhecidas por determinados anticorpos, e isso pode facilitar a destruição mediada pela ADCC das células infectadas. A ADCC também é um dos mecanismos pelos quais os anticorpos terapêuticos utilizados para tratar cânceres eliminam as células tumorais.

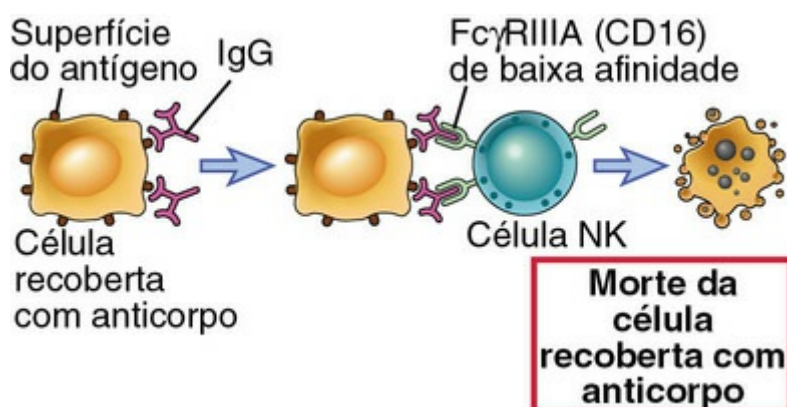


FIGURA 8-5 Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Anticorpos de algumas subclasses de IgG se ligam a células (p. ex., células infectadas), e as regiões Fc dos anticorpos ligados são reconhecidas por um receptor Fcγ nas células *natural killer* (NK). Essas células são ativadas e destroem as células revestidas por anticorpos.

Reações mediadas por imunoglobulina e eosinófilos/mastócitos

Os anticorpos de imunoglobulina E ativam reações mediadas por mastócitos e eosinófilos, que proporcionam defesa contra parasitas helmínticos e estão envolvidos em doenças alérgicas. A maioria dos helmintos é grande demais para ser fagocitada e apresenta integumentos que os tornam resistentes a muitas das substâncias microbicidas produzidas por neutrófilos e macrófagos. A resposta

imune humoral aos helmintos é dominada pelos anticorpos IgE. O anticorpo IgE pode ligar-se aos vermes e promover a ligação de eosinófilos via receptores de alta afinidade Fc para a IgE, chamados de FcεRI, que são expressos nos eosinófilos (e mastócitos). A ativação do FcεRI, juntamente com a citocina interleucina-5 (IL-5) produzida pelas células T auxiliares T_H2 que reagem contra os helmintos, leva à ativação dos eosinófilos, que liberam seus conteúdos granulares, incluindo proteínas que podem eliminar os vermes (Fig. 8-6). Os anticorpos IgE também podem ativar mastócitos, que secretam citocinas, incluindo quimiocinas, que atraem mais leucócitos que agem para destruir os helmintos.

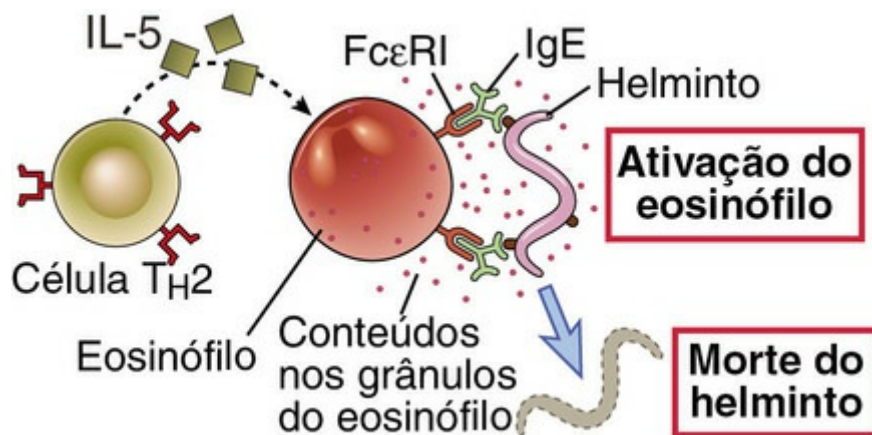


FIGURA 8-6 Eliminação de helmintos mediada por IgE e eosinófilos. O anticorpo IgE liga-se aos helmintos e recruta e ativa os eosinófilos via FcεRI, levando à desgranulação das células e à liberação dos mediadores tóxicos. A IL-5 secretada pelas células T_H2 aumenta a capacidade dos helmintos de matar os parasitas.

Essa reação mediada por IgE ilustra como o isótipo Ig otimiza a defesa do hospedeiro. As células B respondem aos helmintos por meio da troca por IgE, que é útil contra os helmintos, mas as células B respondem à maioria das bactérias e vírus por meio da troca por anticorpos IgG que promovem a fagocitose via FcγRI. Como foi discutido nos [Capítulos 5 e 7](#), esses padrões de troca de isótipo são determinados por citocinas produzidas pelas células T auxiliares estimuladas por diferentes tipos de microrganismos.

Os anticorpos IgE também estão envolvidos em doenças alérgicas ([Cap. 11](#)).

O sistema complemento

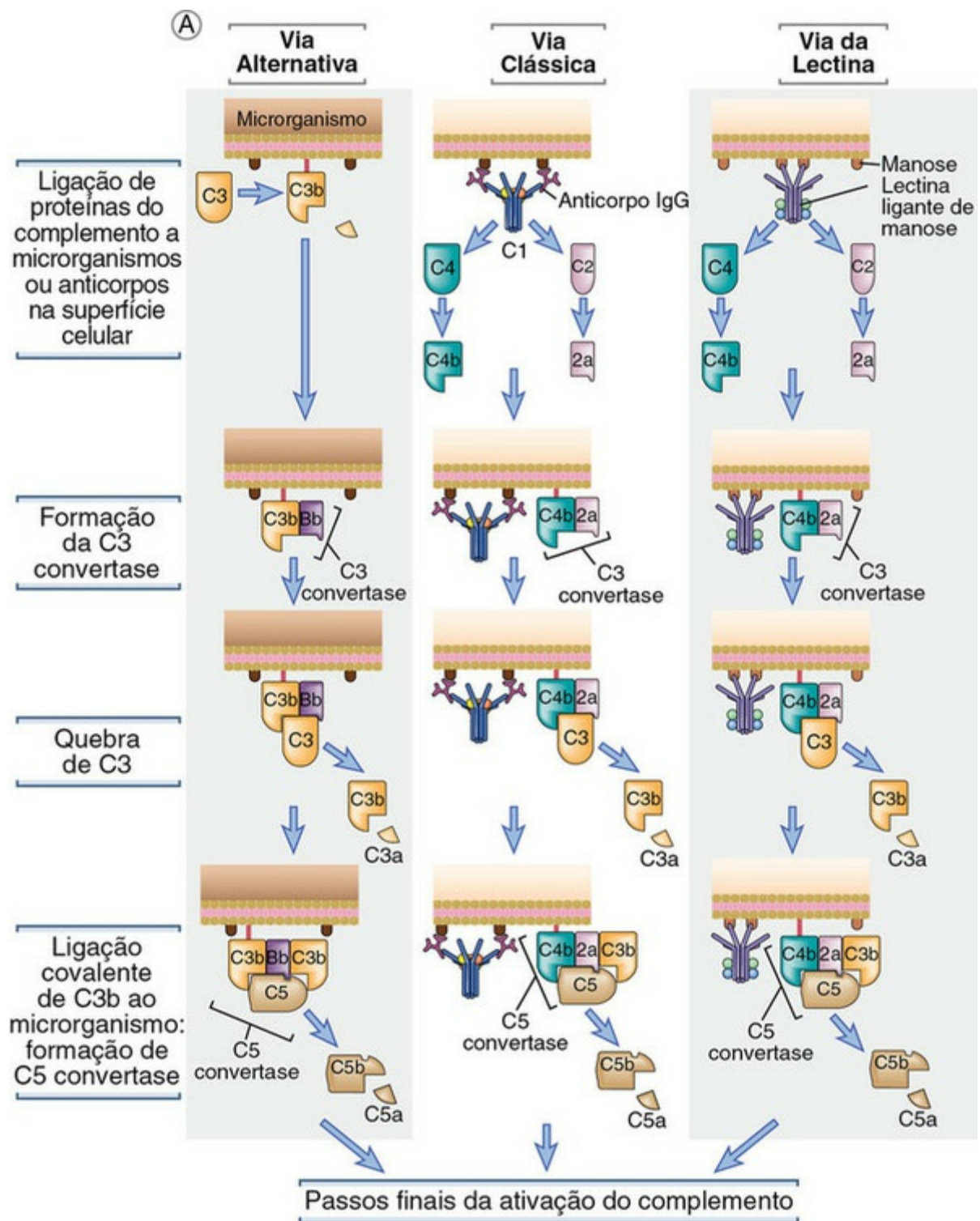
O sistema complemento é um conjunto de proteínas circulantes e de membrana celular que desempenham papéis importantes na defesa do hospedeiro contra microrganismos e na lesão tecidual mediada por anticorpos. O termo **complemento** refere-se à capacidade de estas proteínas auxiliarem ou complementarem a atividade antimicrobiana dos anticorpos. O sistema complemento pode ser ativado pelos microrganismos na ausência de anticorpos,

como parte da resposta imune inata à infecção, e pelos anticorpos ligados aos microrganismos, como parte da imunidade adquirida (Fig. 2-13).

A ativação das proteínas do complemento envolve a clivagem proteolítica sequencial dessas proteínas e leva à geração de moléculas efetoras que participam de diferentes maneiras na eliminação dos microrganismos. Essa cascata de ativação de proteínas do complemento, como todas as cascatas enzimáticas, é capaz de obter uma amplificação enorme, motivo pelo qual um pequeno número de moléculas de complemento ativadas precocemente na cascata é capaz de produzir um grande número de moléculas efetoras. As proteínas do complemento ativadas passam a apresentar ligação covalente com as superfícies celulares onde ocorre a ativação, garantindo que as funções efetoras fiquem restritas aos locais corretos. O sistema complemento é rigorosamente regulado por moléculas presentes nas células normais do hospedeiro, e essa regulação impede uma ativação descontrolada e potencialmente nociva do complemento.

Vias de Ativação do Complemento

Das três principais vias de ativação do complemento, duas, chamadas de via alternativa e via da lectina, são iniciadas por microrganismos na ausência do anticorpo, e a terceira, chamada de via clássica, é iniciada por alguns tipos de isótipos de anticorpos ligados aos antígenos (Fig. 8-7). Diversas proteínas de cada via interagem em uma sequência exata. A proteína do complemento mais abundante no plasma, chamada de C3, desempenha um papel central em todas as três vias. A C3 é hidrolisada espontaneamente no plasma em baixo nível, mas os seus produtos são instáveis e rapidamente se fragmentam e se perdem.



B		
Proteína	Concentração sérica (µg/mL)	Função
C3	1.000-1.200	CC3b se liga na superfície do microrganismo, onde ela age como uma opsonina e como componente de C3 e C5 convertases
Fator B	200	Bb é uma serina protease e a enzima ativa de C3 e C5 convertases
Fator D	1-2	Serina protease plasmática que cliva o fator B quando ele está ligado a C3b
Properdina	25	Estabiliza a C3 convertase (C3bBb) nas superfícies microbianas

C		
Proteína	Concentração sérica (µg/mL)	Função
C1 (C1qr ₂ s ₂)		Inicia a via clássica; C1q se liga à porção Fc do anticorpo; C1r e C1s são proteases que levam à ativação de C4 e C2
C4	300-600	C4b se liga covalentemente à superfície do microrganismo ou à célula onde o anticorpo está ligado e o complemento é ativado C4b se liga a C2 para a clivagem por C1s C4a estimula a inflamação
C2	20	C2a é uma serina protease agindo como uma enzima ativa de C3 e C5 convertases
Lectina ligante de manose (MBL)	0,8-1	Inicia a via da lectina; MBL se liga a resíduos terminais de manose dos carboidratos microbianos. Uma protease associada a MBL ativa C4 e C2, como na via clássica

FIGURA 8-7 Etapas iniciais da ativação do complemento.

A, A tabela ilustra as etapas na ativação das vias alternativa, clássica e da lectina. Embora a sequência dos eventos seja semelhante, as três vias diferem na sua necessidade de anticorpos e nas proteínas utilizadas. **B**, A tabela resume as importantes propriedades das proteínas envolvidas nas etapas iniciais da via alternativa da ativação do complemento. **C**, A tabela resume as importantes propriedades das proteínas envolvidas nas etapas iniciais das vias clássica e da lectina. Observe que C3, que está relacionada entre as proteínas da via alternativa (**B**), é também o componente central da via clássica e da lectina.

A **via alternativa** da ativação do complemento é desencadeada quando um produto de ruptura da hidrólise de C3, chamado de C3b, é depositado na superfície de um microrganismo. Aí, a C3b forma ligações covalentes estáveis

com proteínas microbianas ou polissacarídeos, protegendo-se de uma maior degradação. (Como descrito a seguir, a C3b é impedida de se ligar de maneira estável às células do hospedeiro normais por diversas proteínas reguladoras presentes nas células do hospedeiro, mas ausentes nos microrganismos.) A C3b ligada ao microrganismo liga-se a outra proteína chamada de fator B, que é quebrado por uma protease plasmática para gerar o fragmento Bb. Esse fragmento continua ligado à C3b, e o complexo C3bBb se rompe enzimaticamente em mais proteínas C3, que funcionam como a “via da C3 convertase alternativa”. Como consequência dessa atividade convertase, mais moléculas de C3b e de C3bBb são produzidas e se ligam ao microrganismo. Algumas das moléculas de C3bBb ligam uma molécula adicional C3b, e o complexo C3bBb3b funciona como C5 convertase, para causar a ruptura da proteína C5 do complemento e iniciar as etapas finais da ativação do complemento.

A **via clássica** da ativação do complemento é desencadeada quando a IgM ou algumas subclasses de IgG (IgG1 e IgG3 nos seres humanos) se ligam aos antígenos (p. ex., em uma superfície celular microbiana). Como resultado dessa ligação, as regiões adjacentes do Fc tornam-se acessíveis e ligam a proteína do complemento C1 (que é composta por um componente de ligação chamado de C1q e duas proteases chamadas de C1r e C1s). O C1 ligado torna-se ativo como enzima, resultando, então, na ligação e na clivagem sequencial de duas outras proteínas, C4 e C2. C4b (um dos fragmentos da C4) fica ligada de maneira covalente ao anticorpo e à superfície microbiana, onde o anticorpo está ligado, em seguida liga a C2, que é clivada pela C1 ativa para produzir o complexo C4b2a. Este complexo é a via da C3 convertase clássica, que funciona para quebrar a C3, e o C3b gerado se liga novamente ao microrganismo. Parte de C3b se liga ao complexo C4b2b, e o complexo C4b2a3b funciona como C5 convertase, que cliva a proteína do complemento C5.

A **via da lectina** da ativação do complemento não é iniciada por anticorpos, mas pela ligação da lectina ligante da manose plasmática (MBL, do inglês, *mannose-binding lectin*) aos microrganismos. A MBL é estruturalmente similar a um componente de C1 da via clássica e serve para ativar C4. As etapas subsequentes são, em essência, as mesmas encontradas na via clássica.

O resultado líquido dessas etapas iniciais da ativação do complemento é que os microrganismos adquirem um revestimento com ligação covalente a C3b. Devemos observar que a via da lectina e a via alternativa são mecanismos efetores da imunidade inata, e que a via clássica é um mecanismo da imunidade humoral adaptativa. Essas vias diferem em sua iniciação, mas depois que são desencadeadas, suas etapas posteriores são as mesmas.

As etapas posteriores da ativação do complemento são iniciadas pela ligação de C5 a C5 convertase, e pela proteólise de C5, que dá origem a C5b (**Fig. 8-8**). Os componentes restantes, C6, C7, C8 e C9, ligam-se na sequência a um complexo nucleado pelo C5b. A proteína final na via, C9, polimeriza-se para formar um poro na membrana celular, permitindo a passagem de água e íons, o que causa a morte do microrganismo. Este poli-C9 é o componente-chave do **complexo de**

ataque de membrana (MAC, do inglês, *membrane attack complex*), e sua formação é o resultado final da ativação do complemento.

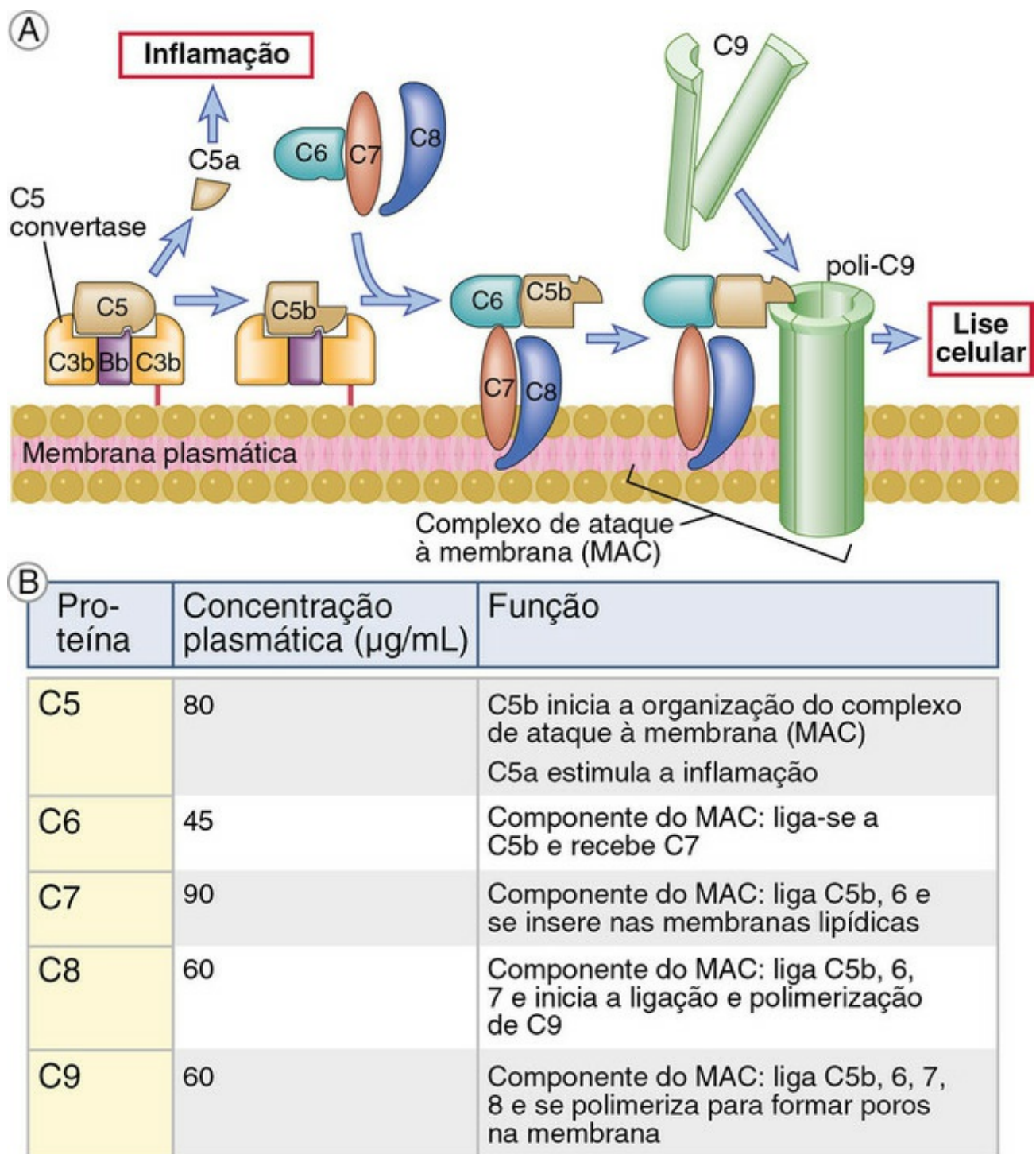


FIGURA 8-8 As etapas finais da ativação do complemento.

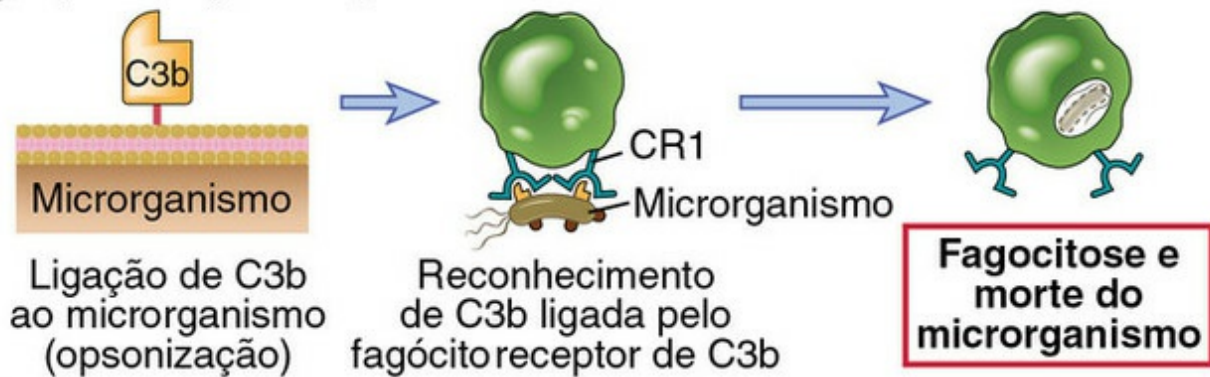
A, As etapas finais da ativação do complemento são iniciadas após a formação da C5 convertase e são idênticas nas vias alternativa e clássica. Os produtos gerados nas etapas finais induzem inflamação (C5a) e lise celular (complexo de ataque à membrana). **B**, A tabela resume as propriedades das proteínas envolvidas nas etapas iniciais da ativação do complemento.

Funções do Sistema Complemento

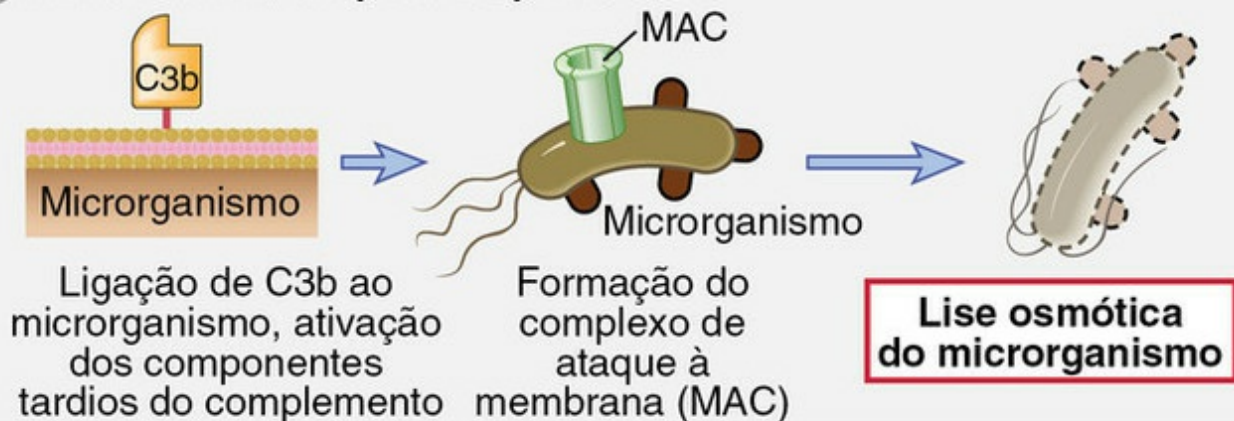
O sistema complemento desempenha um papel importante na eliminação de

microrganismos durante as respostas imunes inatas e adaptativas. As principais funções efetoras do sistema complemento encontram-se na [Figura 8-9](#).

A Oponização e fagocitose



B Citólise mediada por complemento



C Estimulação das reações de inflamação

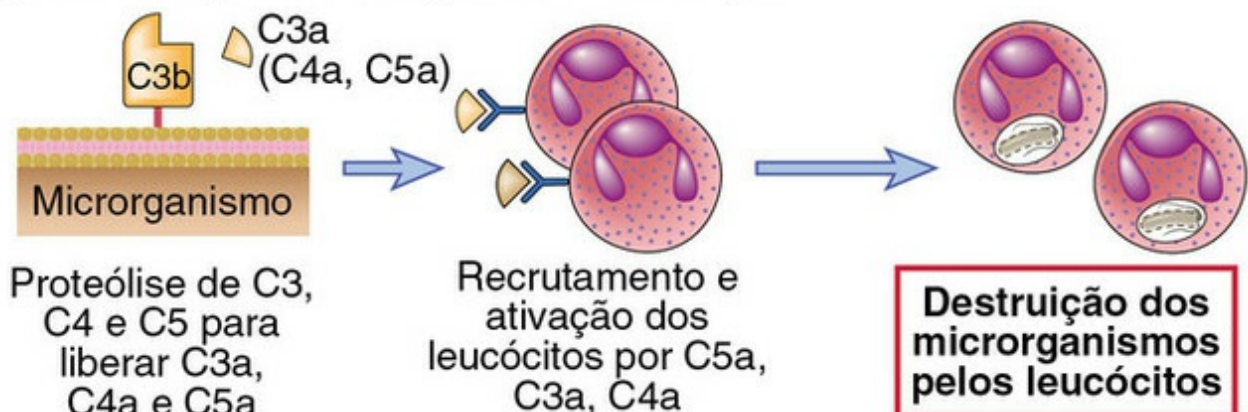


FIGURA 8-9 As funções do complemento.

A, A C3b opsoniza os microrganismos e é identificada pelo receptor do complemento tipo 1 (CR1) dos fagócitos, resultando em ingestão e destruição intracelular dos microrganismos opsonizados. Assim, a C3b é uma opsonina. O CR1 também identifica C4b, que pode desempenhar a mesma função. Outros produtos do complemento, como a forma inativada de C3b (iC3b), também se ligam aos microrganismos e são identificados por outros receptores nos fagócitos (p. ex., o receptor do complemento tipo 3, que é um membro da família integrina de proteínas). **B**, O complexo de ataque à membrana cria poros nas membranas celulares e induz a lise osmótica das células. **C**, Pequenos peptídeos liberados durante a ativação do complemento se ligam aos receptores nos neutrófilos e estimulam reações inflamatórias. Os peptídeos que servem a essa função são C5a, C3a e C4a (em ordem decrescente de potência).

Os microrganismos revestidos por C3b são fagocitados, porque C3b é

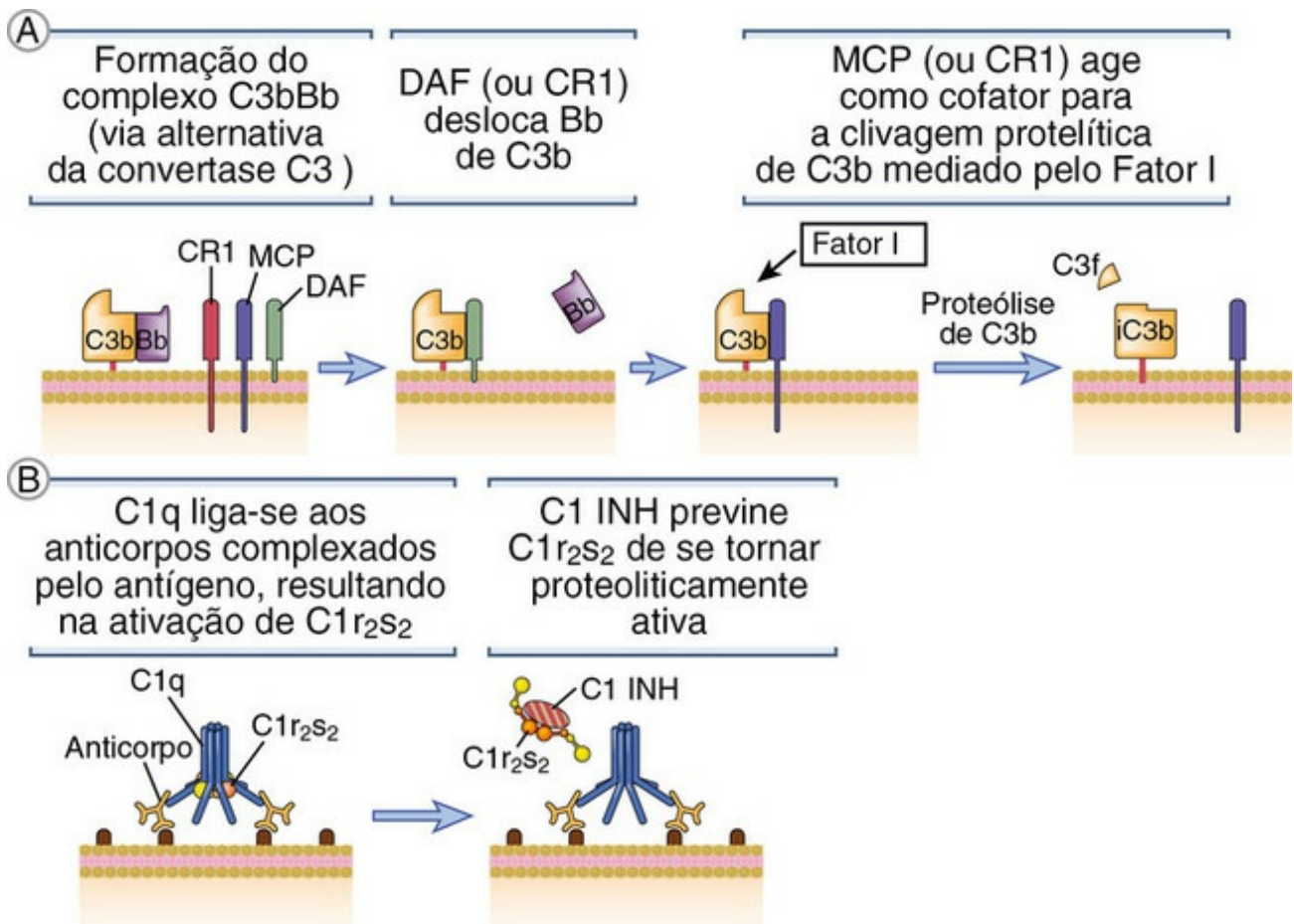
reconhecido pelo receptor do complemento tipo 1 (CR1 ou CD35) expresso pelos fagócitos. Assim, C3b funciona como uma opsonina. A opsonização é provavelmente a função mais importante do complemento na defesa contra microrganismos. O MAC pode induzir uma lise celular osmótica, inclusive de microrganismos. A lise induzida por MAC é efetiva somente contra microrganismos que têm paredes celulares finas e pouco ou nenhum glicocálice, como bactéria da espécie *Neisseria*. Os pequenos fragmentos de peptídeos de C3, C4 e, sobretudo, C5, que são produzidos por meio de proteólise, são quimiotáticos para neutrófilos, estimulam a liberação de mediadores inflamatórios de diversos leucócitos e agem nas células endoteliais para aumentar o movimento dos leucócitos e das proteínas plasmáticas nos tecidos. Dessa forma, os fragmentos do complemento induzem reações inflamatórias que também servem para eliminar os microrganismos.

Além de suas funções efetoras antimicrobianas, o sistema complemento fornece estímulos para o desenvolvimento de respostas imunes humorais. Quando C3 é ativado por um microrganismo pela via alternativa, um de seus produtos de ruptura, o C3d, é identificado pelo receptor do complemento tipo 2 (CR2) nos linfócitos B. Os sinais enviados por esse receptor estimulam as respostas das células B contra os microrganismos. Esse processo foi descrito no [Capítulo 7 \(Fig. 7-5\)](#) e é um exemplo de resposta imune inata a um microrganismo (ativação do complemento), aumentando uma resposta imune adquirida ao mesmo microrganismo (ativação da célula B e produção de anticorpos). As proteínas do complemento ligadas ao complexo antígeno-anticorpo são identificadas pelas células dendríticas foliculares nos centros germinativos, o que permite a exibição dos antígenos para continuar a ativação das células B e para uma seleção de células B de alta afinidade. Essa exibição do complemento dependente de antígeno é outra maneira pela qual o sistema complemento promove a produção de anticorpos.

As deficiências hereditárias das proteínas do complemento são causas de doenças em seres humanos. A deficiência de C3 resulta em uma profunda suscetibilidade a infecções e, geralmente, é fatal no início da vida. As deficiências das proteínas iniciais da via clássica, C2 e C4, podem não apresentar nenhuma consequência clínica, ou podem resultar na suscetibilidade a infecções, ou são associadas a uma incidência elevada de lúpus eritematoso sistêmico, uma doença do complexo imune. A incidência elevada de lúpus pode ocorrer em virtude de a via clássica funcionar para eliminar os complexos imunes da circulação, e esse processo é comprometido nos indivíduos que não possuem C2 nem C4. As deficiências de C9 e a formação do MAC resultam no aumento da suscetibilidade a infecções por *Neisseria*. Alguns indivíduos herdam o polimorfismo no gene que codifica a MBL, levando à produção de uma proteína que é funcionalmente defeituosa; tais defeitos estão associados ao aumento da suscetibilidade a infecções. A deficiência hereditária da properdina proteica de via alternativa também provoca suscetibilidade elevada à infecção bacteriana.

Regulação da Ativação do Complemento

As células dos mamíferos expressam proteínas regulatórias que inibem a ativação do complemento, impedindo, assim, uma lesão das células do hospedeiro mediada pelo complemento (Fig. 8-10). Muitas dessas proteínas regulatórias foram descritas. O fator de aceleração do decaimento (DAF, do inglês, *decay-accelerating factor*) é uma proteína da superfície celular ligada ao lipídio que interrompe a ligação do fator Bb com C3b ou a ligação de C4b com C2a, bloqueando assim a formação da C3 convertase e terminando a ativação do complemento tanto pela via alternativa como pela via clássica. O cofator proteico de membrana (MCP, do inglês, *membrane cofactor protein*) serve como cofator para a proteólise de C3b em fragmentos inativos, um processo que é mediado por uma enzima plasmática chamada de fator I. O CR1 pode deslocar o C3b e promover sua degradação. Uma proteína regulatória chamada de inibidor C1 (C1 INH) suspende precocemente a ativação do complemento, no estágio da ativação de C1. As proteínas regulatórias adicionais limitam a ativação do complemento nas últimas etapas, como a formação do MAC.



C Proteínas plasmáticas		
Proteína	Concentração plasmática (µg/mL)	Função
Inibidor de C1 (C1 INH)	200 µg/mL	Inibe a atividade de C1r e C1s serina protease
Fator I	35 µg/mL	Cliva proteoliticamente C3b e C4b
Fator H	480 mg/mL	Causa dissociação da via alternativa Subunidades C3 convertase Cofator para a clivagem de C3b mediada por fator I
Proteína ligante de C4 (C4BP)	300 µg/mL	Causa dissociação da via clássica Subunidades C3 convertase Cofator para clivagem de C4b mediada por fator I

Proteínas de membrana		
Proteína	Distribuição	Função
Cofator proteico de membrana (MCP, CD46)	Leucócitos, células epiteliais, células endoteliais	Cofator para clivagem de C3b e C4b mediada pelo fator I
Fator de aceleração do decaimento (DAF)	Células sanguíneas, células endoteliais, células epiteliais	Bloqueia a formação da C3 convertase
CD59	Células sanguíneas, células endoteliais, células epiteliais	Bloqueia a ligação de C9 e previne a formação de MAC
Receptor de complemento tipo 1 (CR1, CD35)	Fagócitos mononucleares, neutrófilos, células B e T, eritrócitos, eosinófilos, FDC	Causa a dissociação das subunidades de C3 convertase Cofator para clivagem de C3b e C4b mediada pelo fator I

FIGURA 8-10 Regulação da ativação do complemento.

A, O fator de aceleração do decaimento (DAF) das proteínas da superfície celular ligadas ao lipídio e o receptor de complemento tipo 1 (CR1) interferem com a formação da C3 convertase por meio da remoção da Bb (na via alternativa) ou C4b (na via clássica, não exibida). A proteína cofator de membrana (MCP, ou CD46) e CR1 agem como cofatores na clivagem de C3b por meio de uma enzima plasmática chamada de fator I, destruindo assim qualquer C3b que possa ser formado. **B**, O inibidor C1 (C1 INH) impede a reunião do complexo C1, que consiste nas proteínas C1q, C1r e C1s, e bloqueia a ativação do complemento pela via clássica. **C**, A tabela lista as principais proteínas regulatórias do sistema complemento e suas funções. FDC, Células dendríticas foliculares; MAC, complexo de ataque à membrana.

A presença dessas proteínas regulatórias é uma adaptação dos mamíferos. Os

microrganismos não apresentam proteínas reguladoras e são, conseqüentemente, suscetíveis ao complemento. Até mesmo nas células dos mamíferos, a regulação pode ser sobrepujada por uma ativação cada vez maior do complemento. Portanto, até as células dos mamíferos podem-se tornar alvo do complemento se estiverem revestidas por grandes quantidades de anticorpos, como ocorre em algumas doenças de hipersensibilidade ([Cap. 11](#)).

As deficiências hereditárias das proteínas regulatórias causam uma ativação excessiva e patológica do complemento. A deficiência de C1 INH é a causa de uma doença chamada **edema angioneurótico hereditário**, na qual uma ativação excessiva de C1 e a produção de fragmentos proteicos vasoativos levam a um escape de líquido (edema) na laringe e em muitos outros tecidos. Uma doença chamada **hemoglobinúria paroxística noturna** resulta da deficiência adquirida nas células-tronco hematopoiéticas de uma enzima que sintetiza a âncora glicolípídica de diversas proteínas da superfície celular, incluindo as proteínas regulatórias de complemento, DAF e CD59. Nesses pacientes, a ativação descontrolada do complemento ocorre nos eritrócitos, levando à sua lise. A deficiência dos fatores H e I da proteína regulatória resulta na ativação aumentada do complemento e nos níveis reduzidos de C3, provocando aumento de suscetibilidade à infecção.

Funções dos anticorpos em locais anatômicos especiais

Os mecanismos efetores da imunidade humoral que foram descritos até agora podem ser ativos em qualquer local do corpo onde chegam os anticorpos. Como mencionado, os anticorpos são produzidos nos órgãos linfoides periféricos e na medula óssea e entram imediatamente no sangue, de onde eles podem ir para qualquer lugar. Os anticorpos também possuem funções protetoras em dois locais anatômicos especiais: os órgãos da mucosa e o feto. Contudo, existem mecanismos especiais para transportar anticorpos através do epitélio e da placenta, e os anticorpos desempenham papéis vitais na defesa dessas localizações.

Imunidade da Mucosa

A imunoglobulina IgA é produzida nos tecidos linfoides mucosos e é ativamente transportada através dos epitélios, ligando-se a e neutralizando os microrganismos que entram nos lúmens dos órgãos mucosos ([Fig. 8-11](#)). Os microrganismos são com frequência inalados ou ingeridos, e os anticorpos que são secretados nos lúmens dos tratos respiratório e gastrointestinal se ligam aos microrganismos e impedem que colonizem o hospedeiro. Este tipo de imunidade é chamado de imunidade da mucosa (ou imunidade secretora). A principal classe de anticorpos produzida nos tecidos mucosos é a IgA. De fato, devido à grande

área de superfície dos intestinos, a IgA corresponde 60% a 70% dos cerca de 3 g de anticorpos produzidos diariamente por um adulto saudável. A propensão das células B nos tecidos epiteliais mucosos para produzir IgA é decorrente do fato de a principal citocina que induz a troca para este isótipo, ou seja, o fator transformante de crescimento- β (TGF- β), ser produzida em altos níveis nos tecidos linfoides associados à mucosa, e as células B produtoras de IgA são predispostas a armazenar de volta para os tecidos da mucosa. Também parte da IgA pode ser produzida por um subgrupo de células B, chamadas de células B-1, que também têm a propensão de migrar para os tecidos mucosos; elas secretam IgA em resposta aos antígenos não proteicos sem necessidade de células T auxiliares.

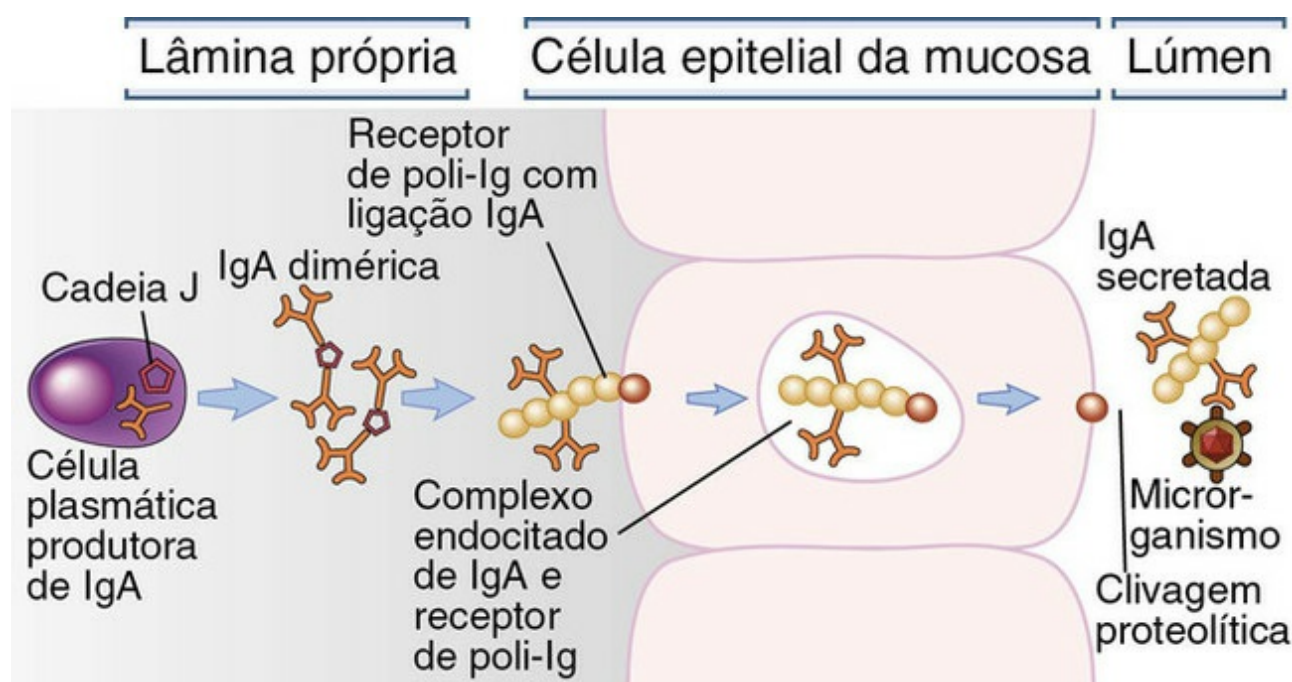


FIGURA 8-11 Transporte de IgA pelo epitélio.

Na mucosa dos tratos gastrointestinal e respiratório, a IgA é produzida pelos plasmócitos na lâmina própria e é ativamente transportada pelas células epiteliais por meio de um receptor Fc específico para IgA (chamado de receptor poli-Ig, porque também identifica a IgM). A IgA é liberada na superfície luminal, junto com uma porção da ligação do receptor. Aí, o anticorpo identifica os microrganismos ingeridos ou inalados e bloqueia a sua entrada pelo epitélio.

As células B da mucosa intestinal estão localizadas na lâmina própria, sob a barreira epitelial, e a IgA é produzida nesta região. Para ligar e neutralizar os patógenos microbianos no lúmen antes que eles invadam, a IgA deve ser transportada pela barreira epitelial para o lúmen. O transporte pelo epitélio é realizado por um receptor Fc especial, chamado de receptor poli-Ig, que se expressa na superfície basal das células epiteliais. Esse receptor se liga à IgA, realiza a sua endocitose nas vesículas e a transporta para a superfície do lúmen. Neste local, o receptor sofre clivagem por meio de uma protease e a IgA é liberada no lúmen, portando ainda a porção do receptor ligada ao poli-Ig (o

componente secretor). O componente secretor ligado protege o anticorpo da degradação pelas proteases no intestino. O anticorpo pode, então, reconhecer os microrganismos no lúmen do órgão e bloquear as suas ligações e a sua entrada pelo epitélio. A imunidade da mucosa é o mecanismo de imunidade protetora contra a infecção pelo vírus da pólio que se estabelece pela imunização oral com o vírus atenuado.

Imunidade Neonatal

Os anticorpos maternos são ativamente transportados através da placenta para o feto e através do epitélio intestinal dos recém-nascidos, protegendo os bebês contra infecções. Os mamíferos recém-nascidos apresentam sistemas imunes com desenvolvimento incompleto, e não são capazes de preparar respostas imunes adequadas contra diversos microrganismos. Durante o início de suas vidas eles são protegidos contra as infecções pelos anticorpos adquiridos da mãe. Este é o único exemplo de imunidade passiva que ocorre naturalmente. Os recém-nascidos adquirem anticorpos maternos por meio de duas vias, ambas baseadas em um **receptor Fc neonatal** (FcRn). Durante a gestação, algumas classes de IgG materna se ligam ao FcRn exposto na placenta, e a IgG é ativamente transportada para a circulação fetal. Após o parto, os recém-nascidos ingerem anticorpos maternos no colostro e no leite. Os anticorpos IgA ingeridos oferecem proteção imune da mucosa ao neonato. As células epiteliais intestinais do neonato também expressam o FcRn, que se liga à IgG e a transporta através do epitélio. Assim, os recém-nascidos adquirem os perfis de anticorpos IgG da mãe e são protegidos dos microrganismos infecciosos que sua mãe foi exposta ou vacinada.

Evasão da imunidade humoral pelos microrganismos

Os microrganismos desenvolveram diversos mecanismos para escapar da imunidade humoral (Fig. 8-12). Diversas bactérias e vírus modificam suas moléculas de superfície antigênicas e não podem mais ser identificados pelos anticorpos produzidos em resposta a infecções prévias. A variação antigênica é vista com maior frequência nos vírus, como o vírus da influenza, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e rinovírus. Existem tantas variantes da principal glicoproteína antigênica de superfície do HIV, chamada de gp120, que os anticorpos contra um HIV isolado podem não proteger contra outros HIV isolados. Este é um motivo pelo qual as vacinas gp120 têm pouca ou nenhuma eficácia na proteção individual contra a infecção. Bactérias, como a *Escherichia coli*, variam os antígenos contidos em seus flagelos e também se evadem da defesa mediada por anticorpos. O parasita tripanossoma, que causam doença do sono, expressa novas glicoproteínas de superfície sempre que encontra anticorpos

contra a glicoproteína original. Como resultado, a infecção por esse protozoário parasita se caracteriza por ondas de parasitemia, cada onda sendo constituída antigenicamente por um novo parasita que não é identificado pelos anticorpos produzidos contra os parasitas na onda precedente. Outros microrganismos inibem a ativação do complemento ou resistem à fagocitose.

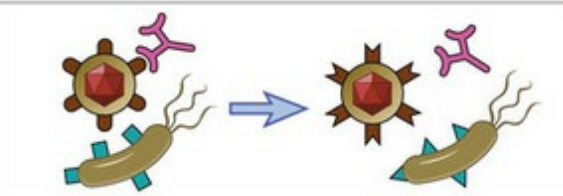
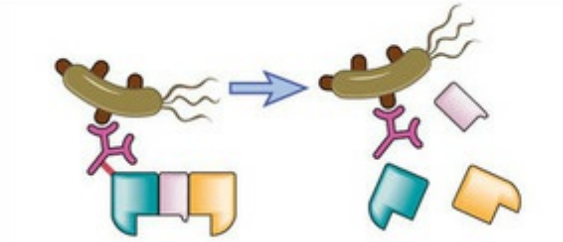
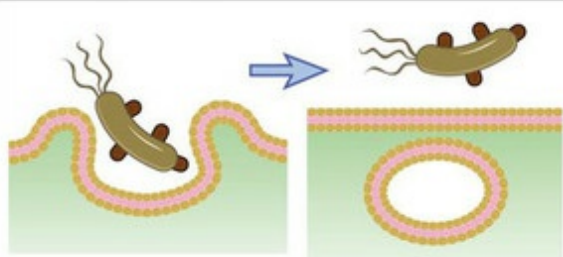
Mecanismo da evasão imune	Exemplo(s)	
Variação antigênica	Muitos vírus, p. ex., influenza, HIV Bactérias, p.ex., <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i>	
Inibição da ativação do complemento	Muitas bactérias	
Resistente à fagocitose	Pneumococo	

FIGURA 8-12 Evasão da imunidade humoral pelos microrganismos. Os principais mecanismos pelos quais os microrganismos escapam da imunidade humoral estão relacionados com exemplos ilustrativos. HIV, Vírus da imunodeficiência humana.

Vacinação

A vacinação é o processo que estimula as respostas imunes adaptativas protetoras contra os microrganismos por meio da exposição a formas ou componentes não patogênicos de microrganismos. O desenvolvimento de vacinas contra as infecções foi um dos grandes sucessos da imunologia. A única doença humana a ser intencionalmente erradicada da população foi a varíola, e isso se deu por meio de um programa mundial de vacinação. A pólio é talvez a segunda doença a ser erradicada completamente, e como mencionado no [Capítulo 1](#), muitas outras doenças foram amplamente controladas com a vacinação ([Fig. 1-2](#)).

Diversos tipos de vacinas estão em uso e sendo desenvolvidas ([Fig. 8-13](#)). Algumas das vacinas mais eficazes são compostas por microrganismos atenuados, que são tratados para perder sua infectividade e patogenicidade ao

mesmo tempo que mantêm sua antigenicidade. A imunização com esses microrganismos atenuados estimula a produção de anticorpos neutralizantes contra antígenos microbianos que protegem os indivíduos vacinados de infecções subsequentes. No caso de algumas infecções, como a pólio, as vacinas são administradas pela via oral, para estimular as respostas de IgA nas mucosas, que protegem os indivíduos da infecção natural que incide pela via oral. As vacinas formadas por proteínas microbianas e por polissacarídeos, chamadas de vacina tipo subunidade, trabalham da mesma maneira. Alguns antígenos microbianos polissacarídicos (que não são capazes de estimular as células T auxiliares) estão quimicamente associados a proteínas, de modo que as células T auxiliares são ativadas e são produzidos anticorpos de alta afinidade contra os polissacarídeos. Essas vacinas são chamadas de conjugadas e são excelentes exemplos da aplicação prática de nosso conhecimento sobre as interações entre as células T auxiliares e as células B. A imunização com toxinas microbianas inativadas e com proteínas microbianas sintetizadas em laboratório estimula os anticorpos que se ligam e neutralizam as toxinas e os microrganismos nativos, respectivamente.

Tipo de vacina	Exemplos	Forma de proteção
Bactéria viva e atenuada ou morta	BCG, cólera	Resposta do anticorpo
Vírus vivo atenuado	Pólio, raiva	Resposta do anticorpo; resposta imune mediada por anticorpo
Vacinas de subunidade (antígeno)	Toxoide tetânico, toxoide da difteria	Resposta do anticorpo
Vacinas conjugadas	Infecção por <i>Haemophilus influenzae</i>	Resposta de anticorpo dependente de célula T auxiliar aos antígenos polissacarídicos
Vacinas sintéticas	Hepatite (proteínas recombinantes)	Resposta de anticorpo
Vetores virais	Ensaio clínico de antígenos de HIV no vetor de varíola	Respostas imunes humorais e mediadas por células
Vacinas de DNA	Ensaio clínico em andamento contra várias infecções	Respostas imunes humorais e mediadas por células

FIGURA 8-13 Estratégias de vacinação.

Essa tabela lista os diferentes tipos de vacinas em uso ou testadas, assim como a natureza das respostas imunes protetoras induzidas por essas vacinas. BCG, Bacilo de Calmette-Guérin; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Um dos desafios contínuos na vacinação é o desenvolvimento de vacinas que estimulem a imunidade mediada por células (CMI, do inglês, *cell-mediated immunity*) contra microrganismos intracelulares. Os antígenos injetados ou administrados via oral são antígenos extracelulares, e eles induzem, sobretudo, respostas de anticorpos. Para dar origem a respostas imunes mediadas por células T (p. ex., linfócito T citotóxico), pode ser necessário levar os antígenos para o interior das células, especialmente células apresentadoras de antígeno (APC) profissionais, particularmente as células dendríticas. Os vírus atenuados podem atingir esse objetivo, mas existem poucos exemplos de vírus que foram tratados com sucesso, de modo que permaneçam capazes de infectar células, reter a imunogenicidade e ainda ser seguros. Muitas abordagens novas estão sendo tentadas para estimular a CMI por meio da vacinação. Uma dessas abordagens é incorporar os antígenos microbianos em “vetores” virais, que vão infectar as células do hospedeiro e produzir os antígenos dentro das células. Outra técnica é imunizar indivíduos com DNA codificando um antígeno microbiano em um

plasmídeo bacteriano. O plasmídeo é ingerido pelas APC do hospedeiro, e o antígeno é produzido dentro das células. Ainda outra abordagem é ligar os antígenos proteicos aos anticorpos monoclonais que direcionam os antígenos para as células dendríticas, que são particularmente eficientes na apresentação cruzada e podem, assim, induzir a ativação de CTL. Muitas dessas estratégias estão agora sendo submetidas a pesquisas clínicas para diferentes infecções.

Resumo

- ✳ A imunidade humoral é o tipo de imunidade adaptativa que é mediada por anticorpos. Os anticorpos impedem infecções ao bloquear a capacidade dos microrganismos de invadir as células do hospedeiro, e eliminam microrganismos quando ativam diversos mecanismos efetores.
- ✳ Nas moléculas dos anticorpos, as regiões de ligação dos antígenos (Fab) estão espacialmente separadas das regiões efetoras (Fc). A capacidade dos anticorpos de neutralizar microrganismos e toxinas é uma função inteiramente das regiões de ligação dos antígenos. Até mesmo as funções efetoras dependentes de Fc são ativadas depois que os anticorpos se ligam aos antígenos.
- ✳ Os anticorpos são produzidos nos tecidos linfoides e na medula óssea, mas eles entram na circulação e são capazes de atingir qualquer local de infecção. A troca de cadeias pesadas e a maturação da afinidade aumentam as funções de proteção dos anticorpos.
- ✳ Os anticorpos neutralizam a infectividade dos microrganismos e a patogenicidade das toxinas microbianas ligando-se a e interferindo na capacidade desses microrganismos e toxinas de se ligar às células hospedeiras.
- ✳ Os anticorpos revestem (opsonizam) os microrganismos e promovem sua fagocitose quando se ligam aos receptores Fc nos fagócitos. A ligação das regiões Fc dos anticorpos com os receptores Fc também estimula as atividades microbicidas dos fagócitos.
- ✳ O sistema complemento é um conjunto de proteínas circulantes e de superfície celular que desempenha um papel importante na defesa do hospedeiro. O sistema complemento pode ser ativado nas superfícies microbianas sem anticorpos (o que é chamado de via alternativa, um componente da imunidade inata) e após a ligação de anticorpos aos antígenos (a via clássica, componente da imunidade humoral adaptativa). As proteínas do complemento são clivadas sequencialmente, e os componentes ativos, sobretudo C4 e C3b, se ligam de modo covalente às superfícies nas quais o complemento é ativado. As etapas finais da ativação do complemento levam à formação do complexo citolítico de ataque de membrana. Produtos diferentes da ativação do complemento promovem a fagocitose dos microrganismos, induzem lise celular e estimulam a inflamação. Os mamíferos expressam as

proteínas reguladoras circulantes e de superfície celular que previnem a ativação inadequada do complemento sobre as células do hospedeiro.

- ✳ O anticorpo IgA é produzido na lâmina própria dos órgãos mucosos e é ativamente transportado por um receptor Fc especial pelo epitélio para o lúmen, onde bloqueia a capacidade de invasão do epitélio pelos microrganismos.
- ✳ Os recém-nascidos adquirem anticorpos IgG de sua mãe pela placenta e do leite materno pelo epitélio intestinal, utilizando um receptor Fc neonatal para capturar e transportar os anticorpos maternos.
- ✳ Os microrganismos desenvolveram estratégias para resistir e escapar da imunidade humoral, como a variação dos antígenos e a aquisição de resistência ao complemento e à fagocitose.
- ✳ A maioria das vacinas em uso age por meio da estimulação da produção de anticorpos neutralizantes. Muitas abordagens estão sendo testadas para desenvolver vacinas capazes de estimular respostas imunes mediadas por células protetoras.

Perguntas de revisão

1. Quais são as regiões das moléculas dos anticorpos envolvidas nas funções dos anticorpos?
2. Como a troca de isotipos de cadeias pesadas (classes) e a maturação da afinidade aumentam a possibilidade dos anticorpos para combater patógenos infecciosos?
3. Em que situações a capacidade dos anticorpos de neutralizar microrganismos protege o hospedeiro contra infecções?
4. Como os anticorpos ajudam na eliminação dos microrganismos pelos fagócitos?
5. Como o sistema complemento é ativado?
6. Como o sistema complemento é eficaz contra microrganismos, mas não contra as células do hospedeiro e os tecidos?
7. Quais são as funções do sistema complemento e quais são os componentes do complemento que regulam essas funções?
8. Como os anticorpos impedem infecções por microrganismos inalados e ingeridos?
9. Como os neonatos são protegidos contra infecção antes de seu sistema imune ter atingido a maturidade?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Tolerância Imunológica e Autoimunidade

Discriminação do Próprio e não Próprio no Sistema Imune e suas Falhas

TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA: SIGNIFICADO E MECANISMOS

TOLERÂNCIA CENTRAL DOS LINFÓCITOS T

TOLERÂNCIA PERIFÉRICA DOS LINFÓCITOS T

- Anergia

- Supressão Imune por Células T Reguladoras

- Deleção: Apoptose dos Linfócitos Maduros

TOLERÂNCIA DOS LINFÓCITOS B

- Tolerância Central das Células B

- Tolerância Periférica das Células B

AUTOIMUNIDADE

- Patogênese

- Fatores Genéticos

- Papel das Infecções e de Outras Influências Ambientais

RESUMO

Uma das propriedades mais marcantes do sistema imune normal é a sua capacidade de reagir a uma enorme variedade de microrganismos, mas não contra cada antígeno próprio do indivíduo. Esta não responsividade aos antígenos (próprios), também chamada de **tolerância imunológica**, é mantida apesar do fato de que os mecanismos moleculares pelos quais os receptores dos linfócitos gerados não são tendenciosos para excluir os receptores para antígenos próprios. Em outras palavras, os linfócitos que são capazes de reconhecer antígenos próprios são constantemente gerados durante o processo normal de maturação de linfócitos. Além disso, o sistema imune está em contato constante com muitos antígenos próprios, e dessa maneira a não responsividade a estes antígenos não pode ser mantida simplesmente pela prevenção de estes antígenos

serem vistos pelos linfócitos. Isso ocorre porque existem muitos mecanismos para prevenir a resposta imune aos antígenos próprios. Esses mecanismos são responsáveis por uma das características de grande importância do sistema imune, sua capacidade de discriminar entre os antígenos próprios e os não próprios (usualmente microbianos). Se esses mecanismos falham, o sistema imune pode agredir as células ou tecidos do próprio indivíduo. Tais reações são chamadas de **autoimunidade**, e as doenças que elas causam são denominadas doenças autoimunes.

Neste capítulo, as seguintes questões são discutidas:

- Como o sistema imune mantém a não responsividade aos antígenos próprios?
- Quais são os fatores que podem contribuir para a perda da autotolerância e o desenvolvimento da autoimunidade?

Este capítulo se inicia com a discussão de princípios importantes e características da autotolerância. A seguir, serão discutidos os diferentes mecanismos que mantêm a tolerância aos antígenos próprios, e como cada mecanismo pode falhar, resultando na autoimunidade.

Tolerância imunológica: significado e mecanismos

Tolerância imunológica é a falta de resposta aos antígenos que são induzidos pela exposição dos linfócitos a esses antígenos. Quando linfócitos com receptores para um antígeno em particular encontram esses antígenos, qualquer uma das três respostas é possível. Os linfócitos podem ser ativados para que proliferem e se diferenciem em células efectoras e células de memória, levando a uma resposta imune produtiva; os antígenos que provocam tal resposta são ditos **imunogênicos**. Os linfócitos podem ser funcionalmente inativados ou eliminados, resultando na tolerância; os antígenos que induzem tolerância são ditos **tolerogênicos**. Em algumas situações, os linfócitos antígeno- específicos podem não reagir de qualquer maneira; este fenômeno tem sido chamado de ignorância imunológica, implicando que os linfócitos simplesmente ignoram a presença do antígeno. Normalmente, os microrganismos são imunogênicos, e os antígenos próprios são tolerogênicos. A escolha entre a ativação dos linfócitos e a tolerância é altamente determinada pela natureza do antígeno e dos sinais adicionais presentes quando o antígeno é apresentado ao sistema imune. De fato, o mesmo antígeno poder ser administrado por vias diferentes, de maneira que induzam uma resposta imune ou a tolerância. Essa observação experimental tem sido explorada para analisar os fatores determinantes para desenvolver a ativação ou a tolerância como uma consequência do encontro com um antígeno.

O fenômeno de tolerância imunológica é importante por várias razões. Primeiramente, como afirmamos no início, os antígenos próprios normalmente induzem tolerância, e a falha da autotolerância é a causa subjacente das doenças autoimunes. Em segundo lugar, se aprendermos como induzir tolerância em

linfócitos específicos para um antígeno em particular poderemos ser capazes de usar esse conhecimento para prevenir ou controlar as reações imunes indesejáveis. Estratégias para induzir tolerância estão sendo testadas para tratar doenças alérgicas e autoimunes e para prevenir a rejeição em transplantes de órgãos. As mesmas estratégias podem ser válidas na terapia gênica, para prevenir a resposta imune contra os produtos recém-criados expressos em genes e vetores e até para o transplante de células-tronco, se as células-tronco do doador forem geneticamente diferentes das do receptor.

A tolerância imunológica a diferentes antígenos próprios pode ser induzida quando os linfócitos em desenvolvimento encontram esses antígenos nos órgãos linfoides geradores (centrais), um processo chamado de tolerância central, ou quando os linfócitos maduros encontram antígenos próprios nos órgãos linfoides secundários ou nos tecidos periféricos, chamado de tolerância periférica (Fig. 9-1). A tolerância central é um mecanismo de tolerância somente aos antígenos próprios que estão presentes nos órgãos linfoides geradores, ou seja, a medula óssea e o timo. A tolerância aos antígenos próprios que não estão presentes nesses órgãos deve ser induzida e mantida pelos mecanismos periféricos. Não sabemos como ocorre, ou quantos são os antígenos próprios que induzem tolerância central ou periférica ou são ignorados pelo sistema imune.

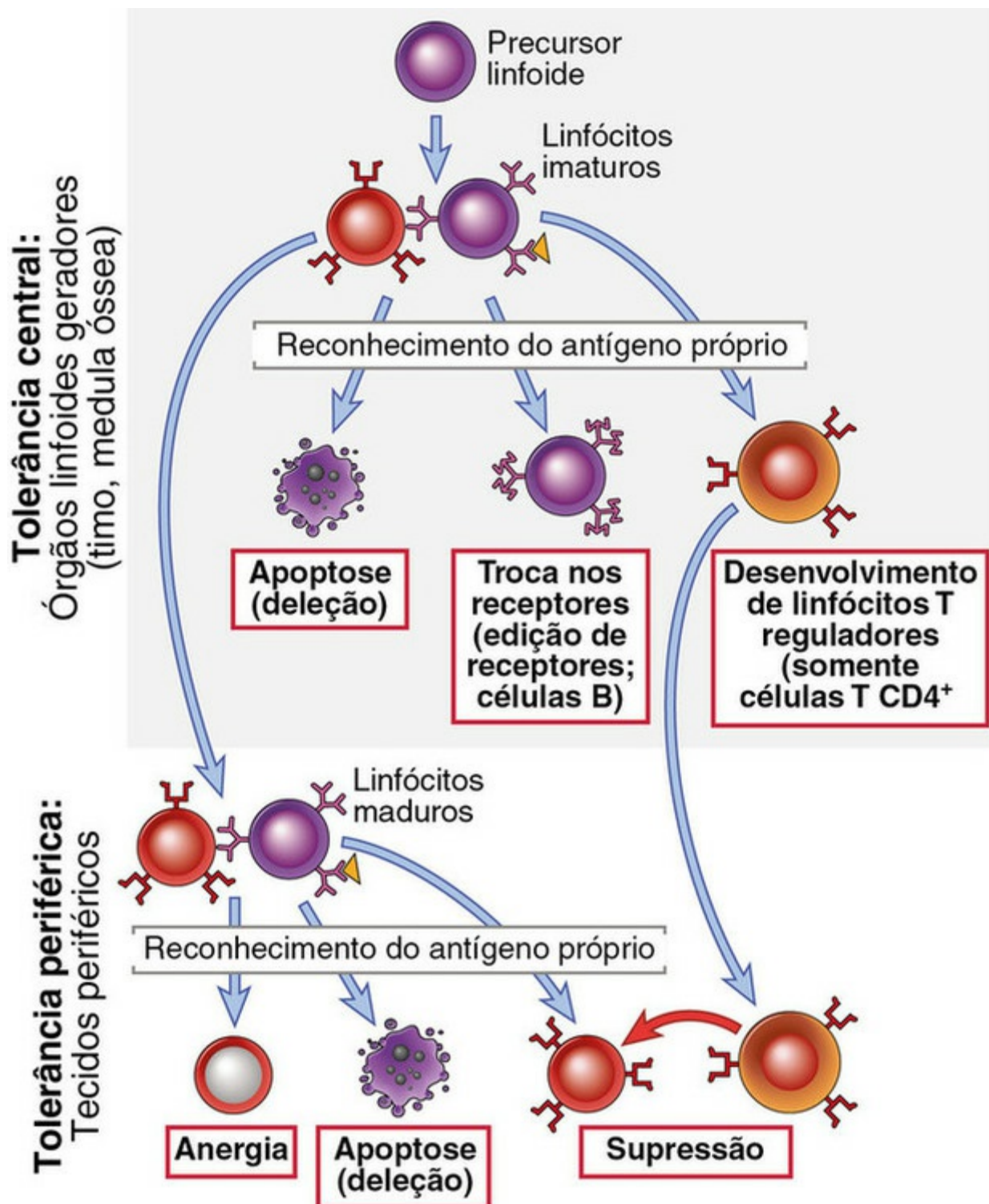


FIGURA 9-1 Tolerância central e periférica a antígenos próprios.

Tolerância central: os linfócitos imaturos específicos para antígenos próprios podem encontrar esses antígenos nos órgãos linfóides geradores (centrais) e ser deletados; linfócitos B trocam sua especificidade (edição de receptor), e alguns linfócitos T evoluem para células T reguladoras. Alguns linfócitos autorreativos podem completar sua maturação e entrar nos tecidos periféricos. Tolerância periférica: os linfócitos maduros autorreativos podem ser inativados ou deletados pelo encontro com o antígeno próprio nos tecidos periféricos, ou suprimidos pelas células T reguladoras.

Com esta breve introdução, nossa discussão prosseguirá enfocando os mecanismos de tolerância imunológica e como a falha de cada mecanismo pode resultar em autoimunidade. A tolerância nas células T, sobretudo nos linfócitos T auxiliares CD4⁺, é discutida primeiramente porque muitos dos mecanismos de

autotolerância foram definidos pelos estudos dessas células. Além disso, as células T auxiliares CD4⁺ orquestram praticamente todas as respostas imunes para os antígenos proteicos, de modo que a tolerância nessas células pode ser suficiente para prevenir tanto as respostas imunes mediadas por células, quanto as humorais contra os antígenos proteicos próprios. De maneira oposta, a falha da tolerância das células T auxiliares pode resultar em autoimunidade manifestada pela agressão mediada pelas células T contra os antígenos próprios ou pela produção de autoanticorpos contra proteínas próprias.

Tolerância central dos linfócitos T

Os principais mecanismos da tolerância central nas células T são a morte celular e a geração de células T reguladoras CD4⁺ (Fig. 9-2). Os linfócitos que se desenvolvem no timo consistem em células com receptores capazes de reconhecer muitos antígenos, tanto próprios como estranhos. Se um linfócito T imaturo interage fortemente com um antígeno próprio, apresentado como um peptídeo ligado a uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*), este linfócito recebe sinais que estimulam a apoptose, e as células morrem antes de poderem completar o processo de maturação. Esse processo é também chamado de **seleção negativa** (Cap. 4), e é o principal mecanismo de tolerância central. O processo de seleção negativa afeta células autorreativas T CD4⁺ e CD8⁺, que reconhecem antígenos próprios apresentados pelas moléculas do MHC classe II e pelas moléculas do MHC classe I, respectivamente. Não se sabe por que a sinalização do receptor da célula T (TCR) em resposta ao reconhecimento antigênico pelos linfócitos imaturos no timo leva à apoptose em vez da ativação e proliferação celular.

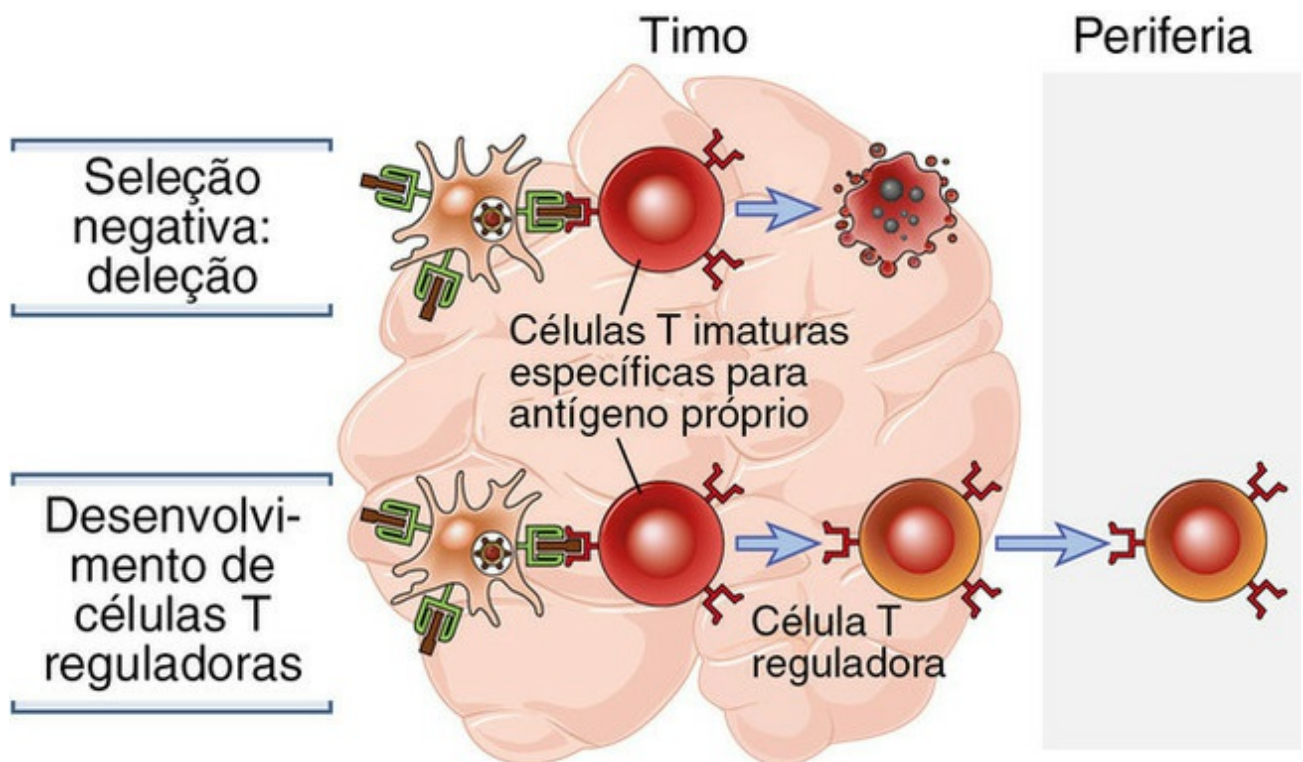


FIGURA 9-2 Tolerância central de célula T.

O forte reconhecimento de antígenos próprios por células T imaturas no timo pode levar à morte das células (seleção negativa, ou deleção) ou ao desenvolvimento de células T reguladoras que entram em tecidos periféricos.

Os linfócitos imaturos podem reagir fortemente com um antígeno se este estiver presente em altas concentrações no timo e se os linfócitos expressarem receptores que reconhecem os antígenos com alta afinidade. Os antígenos que induzem a seleção negativa podem incluir proteínas que são abundantes em todo o corpo, como proteínas plasmáticas e proteínas celulares comuns. Surpreendentemente, muitas proteínas próprias que estão presentes nos tecidos periféricos também são expressas em algumas das células epiteliais do timo. Uma proteína chamada AIRE (regulador autoimune) é responsável pela expressão tímica desses outros antígenos do tecido periférico. As mutações no gene *AIRE* são a causa de uma síndrome rara chamada poliendocrinopatia autoimune (poliglandular). Nessa síndrome, diversos antígenos teciduais não são expressos no timo em função da falta de uma AIRE funcional, de modo que as células T imaturas específicas para esses antígenos não são eliminadas. Esses antígenos são normalmente expressos nos tecidos periféricos apropriados (desde que somente a expressão tímica esteja sob o controle da AIRE). Logo, as células T específicas para esses antígenos surgem do timo, encontram os antígenos nos tecidos periféricos e atacam os tecidos e causam doença. Não se sabe por que os órgãos endócrinos são os principais alvos desse ataque autoimune; isso pode ocorrer porque a AIRE facilita especificamente a expressão nas células epiteliais tímicas dos genes expressos em sua maioria nesses órgãos. Apesar de esta síndrome rara ilustrar a importância da seleção negativa no timo para manter a autotolerância, não é sabido se os defeitos na seleção negativa contribuem com as doenças autoimunes comuns. A seleção negativa é imperfeita, e inúmeros linfócitos autorreativos estão presentes nos indivíduos saudáveis. Como

discutido a seguir, os mecanismos periféricos podem evitar a ativação desses linfócitos.

Algumas células T CD4⁺ imaturas que reconhecem antígenos próprios no timo com alta afinidade não morrem, mas se desenvolvem em células T reguladoras e entram nos tecidos periféricos (Fig. 9-2). As funções das células T reguladoras serão descritas posteriormente neste capítulo. Também não se sabe ainda o que determina se a célula T CD4⁺ do timo que reconhece o antígeno próprio morrerá ou se transformará em uma célula T reguladora.

Tolerância periférica dos linfócitos T

A tolerância periférica dos linfócitos T é induzida quando as células T maduras reconhecem os antígenos próprios nos tecidos periféricos, levando à inativação funcional (anergia) ou morte, ou quando os linfócitos autorreativos são suprimidos pelas células T reguladoras (Fig. 9-3). Cada um desses mecanismos de tolerância periférica das células T é descrito nesta seção. A tolerância periférica é claramente importante para evitar respostas da célula T aos antígenos próprios que não estão presentes no timo, e também pode proporcionar mecanismos de controle (*back-up*) para evitar a autoimunidade nas situações em que a tolerância central é incompleta.

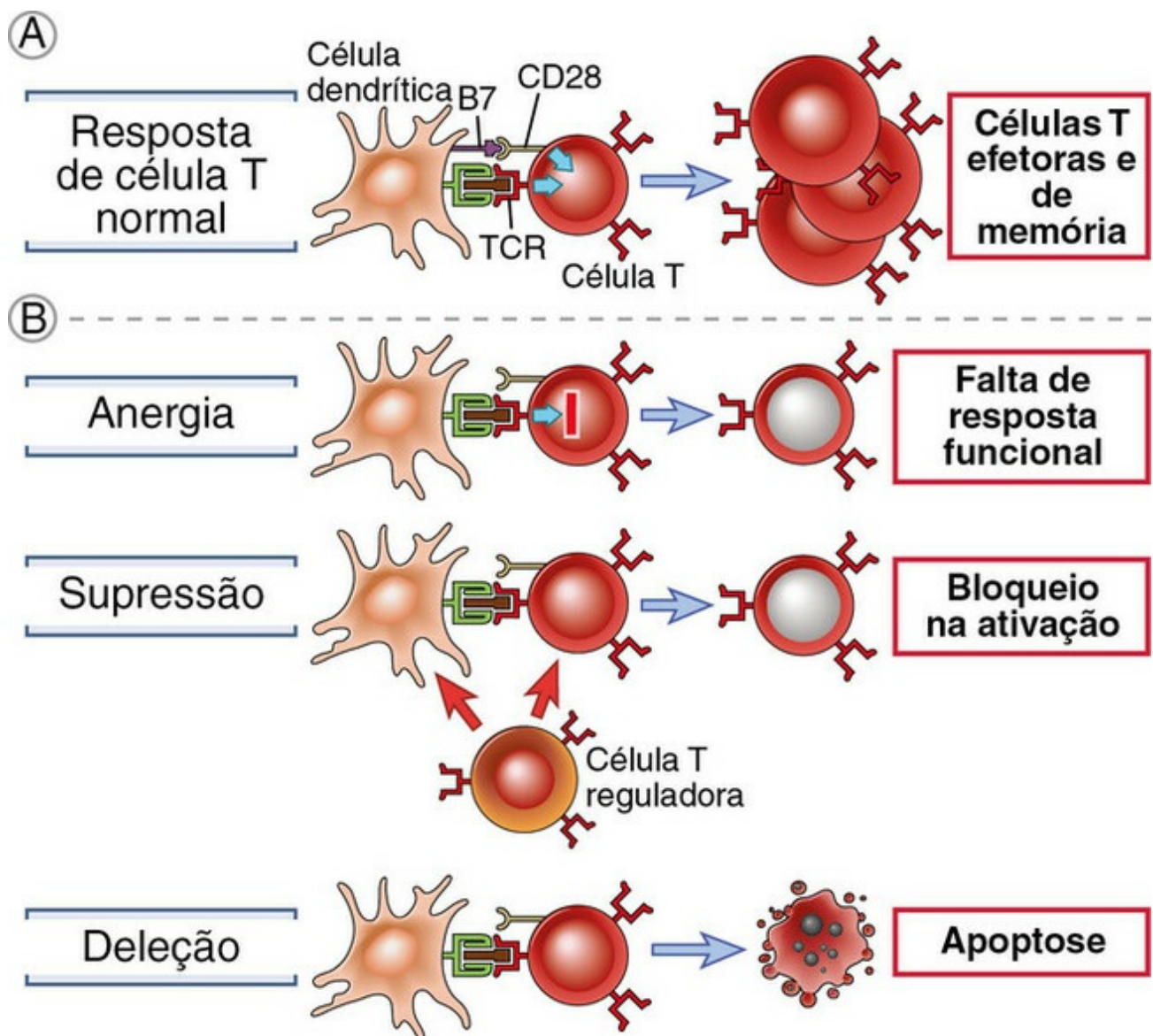


FIGURA 9-3 Tolerância periférica de célula T.

A, As respostas normais da célula T exigem reconhecimento antigênico e coestimulação. **B**, Os três principais mecanismos de tolerância periférica da célula T: anergia intrínseca da célula, supressão pelas células T reguladoras e deleção (morte celular apoptótica).

O reconhecimento antigênico sem a coestimulação adequada resulta na anergia ou morte da célula T, ou torna as células T sensíveis à supressão pelas células T reguladoras. Como observado nos capítulos anteriores, os linfócitos T virgens precisam de no mínimo dois sinais para induzir sua proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória: o sinal 1 é sempre o antígeno, e o sinal 2 é promovido pelos coestimuladores que são expressos nas células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*) normalmente como parte da resposta imune inata aos microrganismos (ou células do hospedeiro danificadas). Acredita-se que as células dendríticas nos tecidos não infectados normais e nos órgãos linfoides periféricos estão em estado de repouso (imaturas), no qual expressam nenhuma ou poucas moléculas coestimuladoras como as proteínas B7 (Cap. 5). Essas células dendríticas estão constantemente processando e apresentando antígenos próprios que estão presentes nos tecidos. Os linfócitos T com receptores para os antígenos próprios são capazes de

reconhecer os antígenos e, assim, recebem sinais dos seus receptores de antígenos (sinal 1), mas as células T não recebem forte coestimulação, porque não existe nenhuma resposta imune inata acompanhante. A presença ou ausência da coestimulação é um grande fator determinante se as células T forem ativadas ou tornadas tolerantes. Alguns exemplos que ilustram esse conceito são discutidos a seguir.

Anergia

Anergia nas células T é a inativação funcional de vida longa que ocorre quando essas células reconhecem antígenos sem níveis adequados de coestimuladores que são necessários para a ativação total das células T (Fig. 9-4). As células anérgicas sobrevivem, mas são incapazes de responder ao antígeno. Os dois mecanismos mais bem definidos da não responsividade intrínseca da célula são um bloqueio na sinalização pelo complexo TCR e a distribuição dos sinais inibitórios dos receptores que não sejam o próprio complexo TCR.

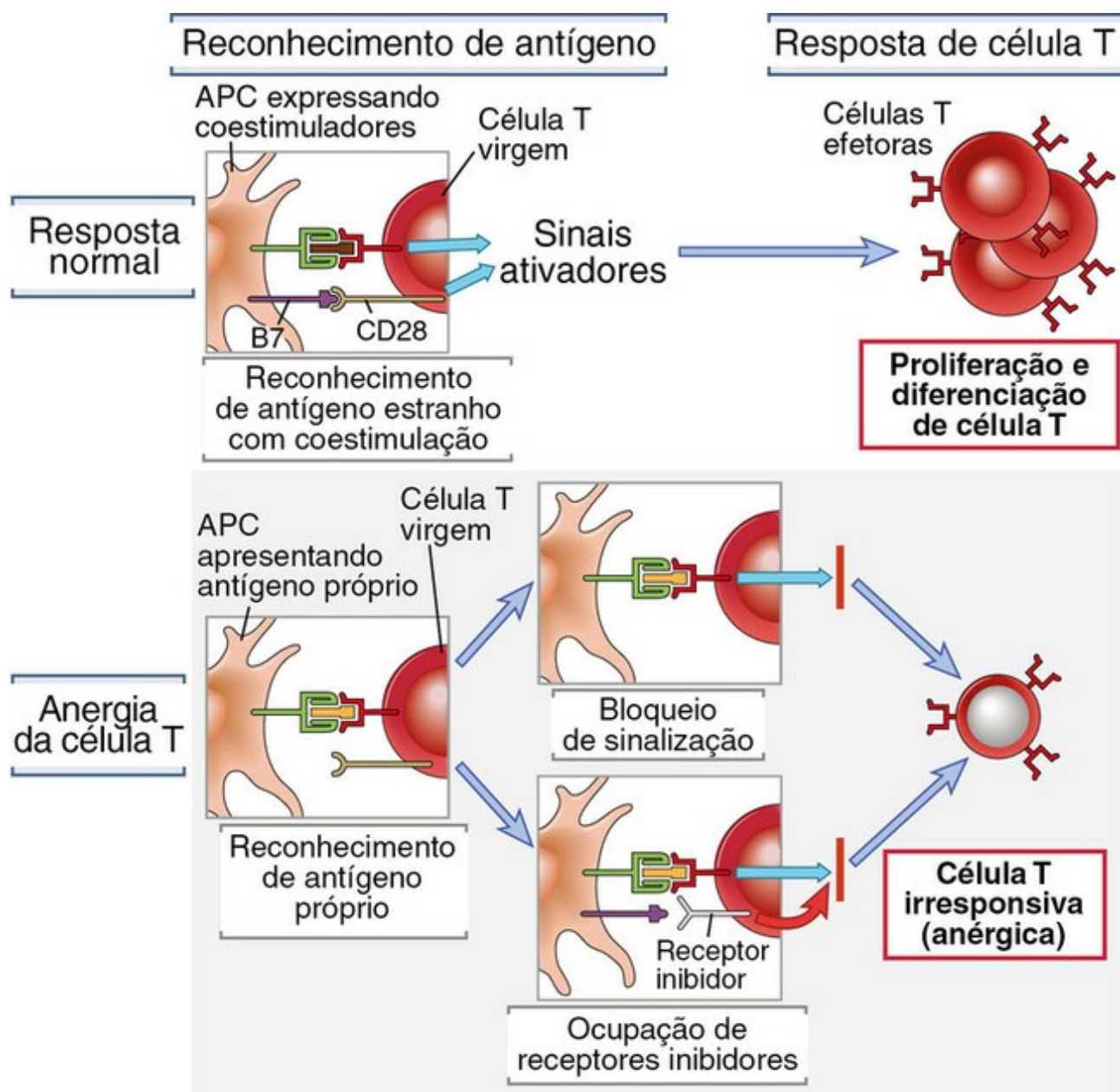


FIGURA 9-4 Anergia da célula T.

Um antígeno apresentado pelas células apresentadoras de antígenos (APC) expressando os coestimuladores induz uma resposta normal da célula T. Se uma célula T reconhece antígenos sem forte coestimulação, os receptores da célula T podem perder sua habilidade de liberar sinais ativadores ou a célula T pode ocupar receptores inibidores, como proteína 4 associada a linfócito T citotóxico (CTLA-4), que bloqueiam a ativação.

Quando as células T reconhecem os antígenos sem coestimulação, o complexo TCR pode perder sua habilidade em transmitir os sinais de ativação. Em alguns casos, isso está relacionado com a ativação das enzimas (ligases de ubiquitina) que modificam as proteínas de sinalização e direciona-as para destruição intracelular pelas proteases.

No reconhecimento dos antígenos próprios, as células T podem, preferencialmente, envolver um dos receptores inibitórios da família CD28, o antígeno associado ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4 ou CD152) ou proteína de morte programada 1 (PD-1), ambas das quais agem para finalizar a ativação da célula T (Cap. 5). O resultado líquido é uma anergia de célula T de longa duração (Fig. 9-4). É intrigante que o CTLA-4, que está envolvido no desligamento da

resposta da célula T, reconheça o mesmo coestimulador B7 que se liga ao CD28 e inicia a ativação da célula T. Uma teoria para explicar como as células T escolhem usar CD28 ou CTLA-4, com esses resultados bastante diferentes, é fundamentada no fato de que o CTLA-4 tem uma afinidade mais alta para as moléculas B7 do que o CD28. Assim, quando os níveis de B7 são baixos (como seria normalmente esperado quando as APC estão apresentando os antígenos próprios), o receptor que está preferencialmente envolvido é o CTLA-4 de alta afinidade, mas quando os níveis de B7 são altos (como nas infecções), o receptor CD28 ativador de baixa afinidade fica muito mais envolvido. O CTLA-4 age bloqueando e removendo as moléculas B7 da superfície das APC, reduzindo posteriormente a coestimulação e evitando a ativação das células T; o CTLA-4 também deve distribuir os sinais inibitórios para as células T. Esse é um exemplo interessante de como o nível da coestimulação envolvida (nesse caso, as moléculas B7) influencia o equilíbrio da ativação ou a tolerância da célula T. Como discutido a seguir, o CTLA-4 também é usado pelas células T reguladoras para suprimir as respostas imunes.

Diversos modelos experimentais animais e observações clínicas apoiam a importância da anergia das células T e os receptores inibitórios para a manutenção da autotolerância. A expressão forçada dos altos níveis de coestimuladores B7 em um tecido de um camundongo, por tecnologia transgênica, resulta em reações autoimunes contra antígenos daquele tecido. Assim, segundos sinais dados artificialmente “quebram” a anergia e ativam as células T autorreativas. Se as moléculas CTLA-4 ou PD-1 são bloqueadas (por tratamento com anticorpos) ou eliminadas (pelo gene *knockout*) de um camundongo, este desenvolve reações autoimunes contra seus próprios tecidos. Os pacientes com câncer tratados com anticorpos que bloqueiam o CTLA-4 ou PD-1, com o intuito de remover a inibição e impulsionar suas respostas imunes antitumorais, também desenvolvem reações autoimunes contra muitos tecidos. Estes resultados sugerem que os receptores inibitórios estão constantemente em funcionamento para manter as células autorreativas sob controle. Os polimorfismos no gene *CTLA4* têm sido associados a algumas doenças autoimunes de humanos.

Supressão Imune por Células T Reguladoras

Células T reguladoras podem-se desenvolver no timo ou nos tecidos periféricos no reconhecimento de antígenos próprios e bloquear a ativação de linfócitos potencialmente prejudiciais específicos para esses antígenos próprios (Fig. 9-5). A maioria das células T reguladoras autorreativas provavelmente se desenvolve no timo (Fig. 9-2), mas essas células também podem surgir em órgãos linfoides periféricos. As células T reguladoras, em sua maioria, são CD4⁺ e expressam altos níveis de CD25, a cadeia α do receptor da interleucina-2 (IL-2). O desenvolvimento e a função dessas células T exigem um fator de transcrição chamado Foxp3. Mutações do gene codificador Foxp3 em seres humanos ou em camundongos causam uma doença autoimune sistêmica que acomete múltiplos

órgãos, demonstrando a importância das células T reguladoras para a manutenção da autotolerância. A doença humana é conhecida pelo acrônimo IPEX, para síndrome de desregulação *imune*, *poliendocrinopatia* e *enteropatia*, ligada ao X (do inglês, *immune dysregulation*, *polyendocrinopathy*, *enteropathy*, X-linked syndrome). Essa prova genética da habilidade das células FoxP3⁺ em evitar a autoimunidade é, talvez, a melhor evidência para a importância fundamental desta população celular na manutenção da autotolerância. A sobrevivência e as funções das células T reguladoras são dependentes da citocina IL-2, e sua participação é responsável pela severa doença autoimune que se desenvolve em camundongos nos quais o gene que codifica para IL-2 ou as cadeias α ou β do receptor de IL-2 está deletado. O fator transformante de crescimento $-\beta$ (TGF- β) também toma parte na geração de células T reguladoras, talvez pela estimulação da expressão do fator de transcrição FoxP3. Vários tipos de células produzem TGF- β , mas a fonte de TGF- β para indução de células T reguladoras no timo ou em tecidos periféricos não está definida.

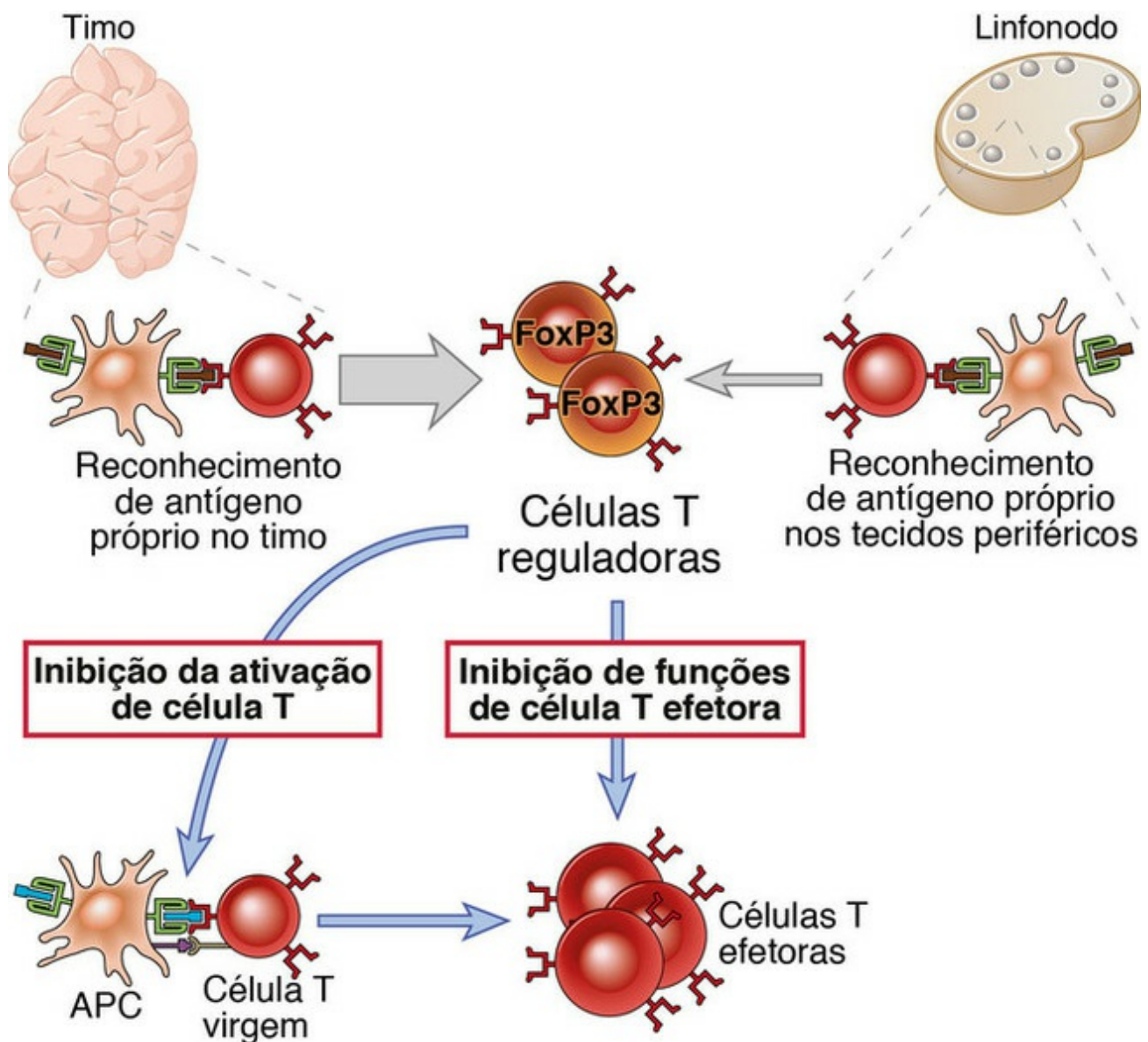


FIGURA 9-5 Desenvolvimento e função das células T reguladoras.

As células T $CD4^+$ que reconhecem antígenos próprios podem-se diferenciar, no timo ou em tecidos periféricos, em células reguladoras, em um processo que é dependente do fator de transcrição Foxp3. (A seta maior do timo, em comparação com a dos tecidos periféricos, indica que a maioria dessas células provavelmente surge no timo.) Essas células reguladoras inibem a ativação das células T virgens e sua diferenciação em células T efetoras, por mecanismos dependentes de contato ou por secreção de citocinas que inibem as respostas da célula T. A geração e a manutenção das células T reguladoras também exigem interleucina-2 (não mostrada). APC, Célula apresentadora de antígeno.

As células T reguladoras podem suprimir as respostas imunes por diversos mecanismos. Algumas células reguladoras produzem citocinas (p. ex., IL-10, TGF- β) que bloqueiam a ativação dos linfócitos, células dendríticas e macrófagos. As células reguladoras expressam o CTLA-4, que, como discutido anteriormente, pode bloquear ou esgotar as moléculas B7 das APC e tornar essas APC incapazes de providenciar a coestimulação via CD28 e a ativação das células T. As células T reguladoras, em virtude do alto nível da expressão do receptor IL-2, podem captar esse fator de crescimento essencial da célula T e reduzir sua disponibilidade para as células T respondedoras.

O grande interesse nas células T reguladoras foi, em parte, direcionado pela hipótese de que a anormalidade subjacente em algumas doenças autoimunes em humanos é a função regulatória defectiva da célula T ou a resistência das células T patogênicas à regulação. Entretanto, não há evidência convincente para a importância da regulação defectiva nas doenças autoimunes humanas comuns, talvez pelo fato de ser comprovadamente difícil definir a manutenção, heterogeneidade e funções das células T reguladoras nos humanos. Também há certo interesse crescente na terapia celular com células T reguladoras para tratar a doença do enxerto *versus* hospedeiro, rejeição do enxerto e distúrbios autoimunes.

Deleção: Apoptose dos Linfócitos Maduros

O reconhecimento dos antígenos próprios pode estimular vias de apoptose que resultam na eliminação (deleção) dos linfócitos T autorreativos (Fig. 9-6). Existem dois mecanismos prováveis de morte dos linfócitos T maduros induzida por antígenos próprios. Primeiro, o reconhecimento antigênico induz a produção de proteínas pró-apoptóticas nas células T que induzem a morte celular por via mitocondrial, na qual várias proteínas mitocondriais surgem e ativam caspases, enzimas citosólicas que induzem a apoptose. Nas respostas imunológicas normais, a atividade dessas proteínas pró-apoptóticas é neutralizada por proteínas antiapoptóticas que são induzidas por coestimulação e por fatores de crescimento produzidos durante as respostas. No entanto, os antígenos próprios, que são reconhecidos sem grande estimulação, não estimulam a produção de proteínas antiapoptóticas, e a deficiência relativa dos sinais de sobrevivência induz a morte das células que reconhecem esses antígenos. Segundo, o reconhecimento de antígenos próprios pode levar à coexpressão de receptores para a morte e de seus ligantes. Essa interação ligante-receptor gera sinais através do receptor de morte que culminam na ativação das caspases e na apoptose, pela qual é chamada de via do receptor de morte. O mais bem definido par receptor de morte-ligante envolvido na tolerância própria consiste em uma proteína chamada Fas (CD95), que é expressa em muitos tipos celulares, e no ligante Fas (FasL), que é expresso principalmente em células T ativadas. O FasL ligado ao Fas pode induzir a morte de ambas as células, T e B, expostas aos antígenos próprios.

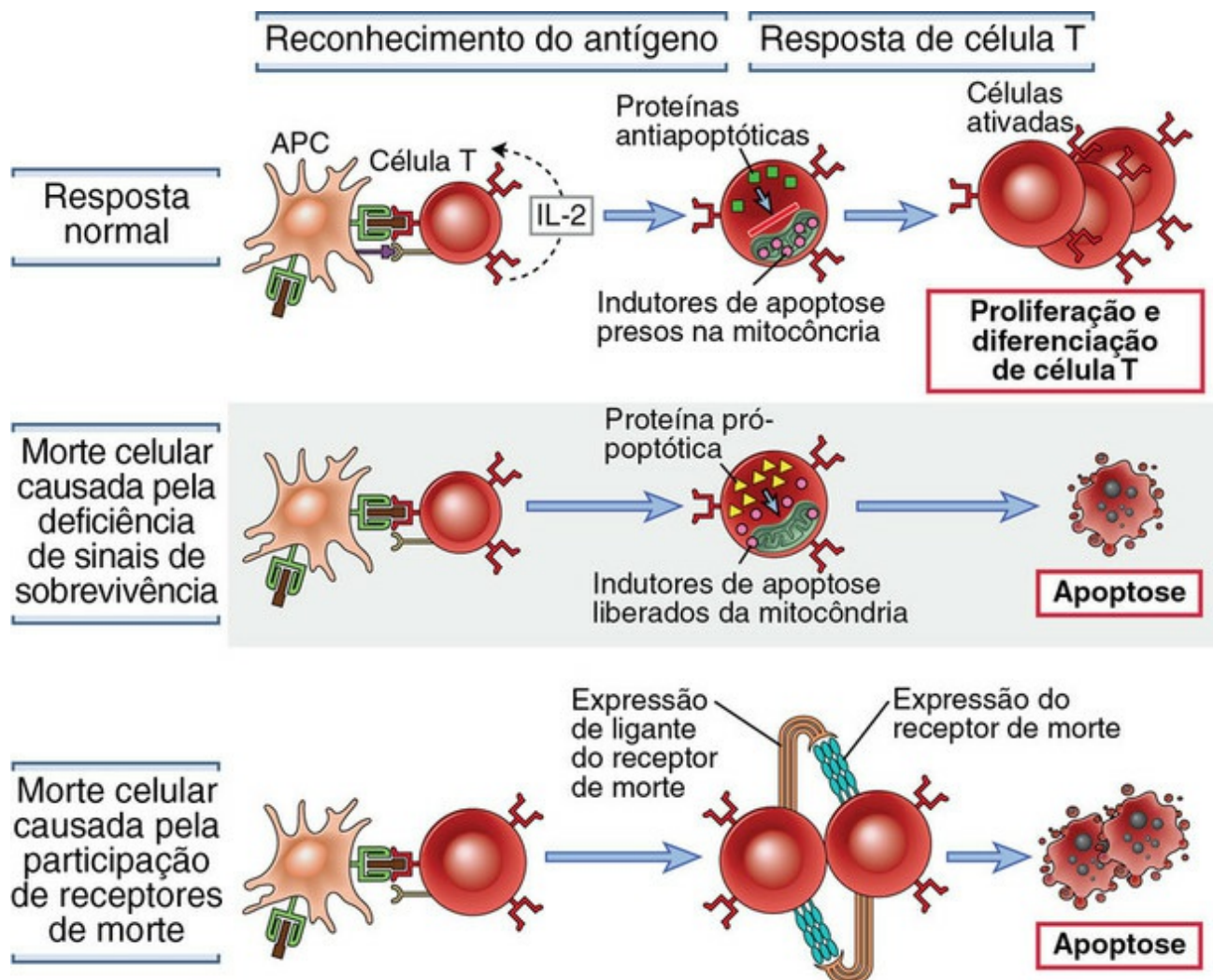


FIGURA 9-6 Mecanismos da apoptose dos linfócitos T.

As células T respondem ao antígeno apresentado pelas células apresentadoras de antígenos (APC) normais pela secreção de interleucina-2 (IL-2), expressando proteínas antiapoptóticas (pró-sobrevivência) e passam por proliferação e diferenciação. As proteínas antiapoptóticas evitam a liberação dos mediadores da apoptose das mitocôndrias. O reconhecimento dos antígenos próprios pelas células T sem coestimulação (que pode oferecer sinais de sobrevivência) pode levar à deficiência relativa das proteínas antiapoptóticas intracelulares, e o excesso das proteínas pró-apoptóticas causa morte celular ao induzir liberação dos mediadores da apoptose das mitocôndrias (morte pela via mitocondrial [intrínseca] da apoptose). Alternativamente, o reconhecimento de antígeno próprio pode levar à expressão de receptores da morte e seus ligantes, tais como Fas e ligante de Fas (FasL), nos linfócitos, e a ocupação dos receptores de morte leva à apoptose das células pela via do receptor de morte (extrínseca).

Evidências de estudos genéticos suportam a participação da apoptose na autotolerância. Eliminando-se a via mitocondrial da apoptose em camundongos obtém-se uma falha na deleção das células T autorreativas no timo e também em tecidos periféricos. Camundongos com mutações nos genes *fas* e *fasl* e crianças com mutações no *FAS* também desenvolvem doenças autoimunes com acúmulo de linfócitos. As crianças com mutações nos genes que codificam a caspase 8 ou 10, que estão a jusante da sinalização de FAS, também têm doenças autoimunes semelhantes. As doenças humanas, coletivamente chamadas de síndrome

linfoproliferativa autoimune, são raras e são os únicos exemplos conhecidos de defeitos na apoptose que causam um complexo fenótipo autoimune.

Da discussão dos mecanismos de tolerância das células T deve ficar claro que os antígenos próprios diferem dos antígenos estranhos microbianos de diversas maneiras, o que contribui para a escolha entre a indução de tolerância para o primeiramente mencionado e a ativação para o último (Fig. 9-7). Os antígenos próprios estão presentes no timo, onde eles induzem a deleção e as células T reguladoras; por outro lado, a maioria dos antígenos microbianos tende a ser excluída do timo, porque o linfático em que esses antígenos são transportados não é drenado para o timo. Os antígenos próprios são apresentados pelas APC em repouso na ausência da imunidade inata e de segundos sinais, favorecendo, assim, a indução da anergia ou morte das células T, ou supressão pelas células T reguladoras. Em contraste, microrganismos produzem reações imunes inatas, levando à expressão de moléculas coestimuladoras e citocinas que promovem a proliferação e a diferenciação das células T em células efetoras. Os antígenos próprios estão presentes durante toda a vida e podem causar a ativação repetitiva ou prolongada do TCR (receptor de célula T), outra vez promovendo anergia e apoptose.

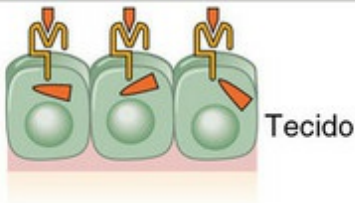
Característica do antígeno	Antígenos próprios tolerogênicos	Antígenos estranhos imunogênicos
		
Localização do antígeno	A presença em órgãos geradores (alguns antígenos próprios) induz a seleção negativa e outros mecanismos de tolerância central	A presença no sangue e em tecidos periféricos (maioria dos antígenos microbianos) permite a concentração em órgãos linfoides secundários
Coestimulação acompanhante	A deficiência de coestimuladores pode levar a anergia ou apoptose de célula T, desenvolvimento de Treg, ou sensibilidade à supressão por Treg	A expressão de coestimuladores, normalmente vistos com microrganismos, promove a sobrevivência e a ativação de linfócito
Duração da exposição do antígeno	Persistência de longa vida (por toda a vida); participação prolongada de TCR pode induzir anergia e apoptose	A curta exposição ao antígeno microbiano reflete a resposta imune efetiva

FIGURA 9-7 Características dos antígenos proteicos que influenciam na escolha entre a tolerância e a ativação das células T.

Esta tabela resume algumas das características dos antígenos proteicos próprios e estranhos (p. ex., microbianos) que determinam o porquê de os antígenos próprios induzirem tolerância e antígenos microbianos estimularem as respostas imunes mediadas pelas células T. TCR, receptor da célula T; Treg, células T reguladoras.

Nosso conhecimento a respeito dos mecanismos de tolerância das células T e do seu papel na prevenção da autoimunidade está altamente fundamentado em estudos com modelos experimentais em animais. Estender esses estudos aos seres humanos permanece um importante desafio.

Tolerância dos linfócitos B

Os polissacarídeos próprios, os lipídios e os ácidos nucleicos são antígenos independentes de T que não são reconhecidos pelas células T. Esses antígenos devem induzir tolerância nos linfócitos B para prevenir a produção de autoanticorpos. As proteínas próprias podem falhar em provocar respostas dos autoanticorpos por causa da tolerância nas células T auxiliares e células B. Existem suspeitas de que doenças associadas à produção de autoanticorpos, como o lúpus eritematoso sistêmico, são causadas por tolerância defeituosa tanto em linfócitos B quanto em células T auxiliares.

Tolerância Central das Células B

Quando linfócitos B imaturos interagem fortemente com antígenos próprios na medula óssea, as células B tanto podem ser destruídas (seleção negativa) quanto podem alterar a especificidade do seu receptor (edição de receptor) (Fig. 9-8). Algumas células B imaturas que reconhecem antígenos próprios na medula óssea podem expressar novamente os genes RAG, retomar a recombinação do gene de cadeia leve da imunoglobulina (Ig) e expressar uma nova cadeia leve de Ig (Cap. 4). Esta nova cadeia leve se associa à cadeia pesada de Ig previamente expressa para produzir um novo receptor antigênico que anteriormente era específico para antígenos próprios. Esse processo de mudança da especificidade do receptor, chamado de **edição de receptor**, reduz a probabilidade de que células B autorreativas potencialmente nocivas saiam da medula. Estima-se que 25% a 50% das células B maduras de indivíduos normais possam passar por edição de receptor durante sua maturação. (Não existem evidências de que as células T em desenvolvimento possam passar por edição de receptor.)

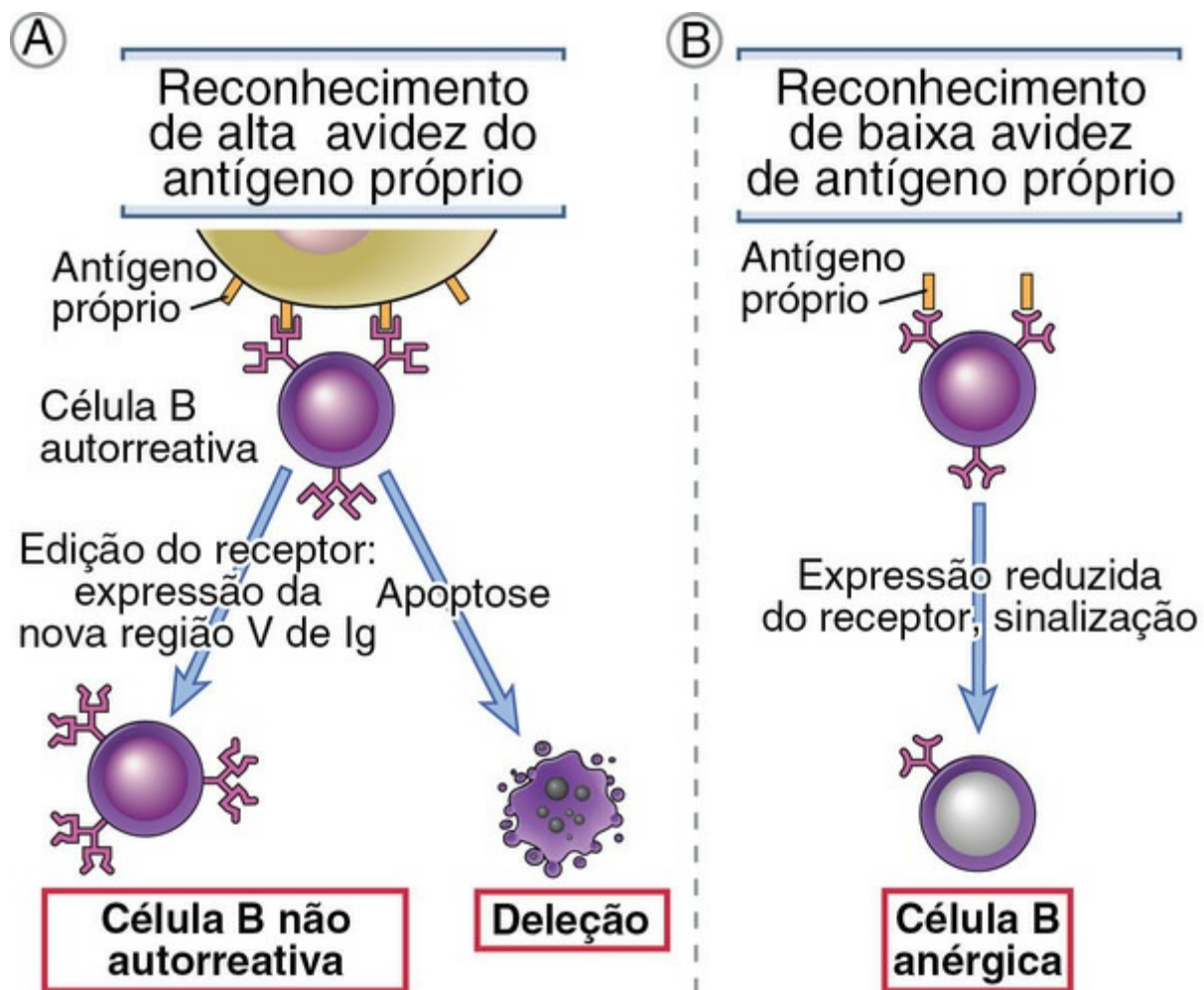


FIGURA 9-8 Tolerância central em linfócitos B imaturos.

A, Uma célula B imatura que reconhece antígenos próprios multivalentes com alta avidéz na medula óssea pode mudar seu receptor antigênico (edição de receptor) ou morrer por apoptose (seleção negativa ou deleção). **B,** Se o antígeno próprio for fracamente reconhecido (com baixa avidéz), a célula B reduz a expressão do receptor antigênico e torna-se funcionalmente não responsiva.

Se a edição falhar, as células B imaturas que reconhecem os antígenos próprios com alta avidéz recebem os sinais de morte e morrem por apoptose. Esse processo de deleção é muito similar à seleção negativa dos linfócitos T imaturos. Como no compartimento das células T, a seleção negativa das células B imaturas elimina os linfócitos com receptores de alta afinidade para antígenos da membrana celular ou antígenos próprios solúveis que são abundantes e, em geral, amplamente expressos.

Se os antígenos, como as proteínas solúveis, são reconhecidos na medula óssea com baixa avidéz, as células B sobrevivem, mas a expressão do receptor antigênico é reduzida, e as células tornam-se funcionalmente não responsivas (anérgicas).

Tolerância Periférica das Células B

Linfócitos B maduros que encontram antígenos próprios nos tecidos linfoides periféricos ficam incapazes de responder novamente àquele antígeno próprio (Fig. 9-9). De acordo com uma hipótese, se os linfócitos B reconhecem um

antígeno e não recebem estímulo da célula T (porque as células T auxiliares estão ausentes ou são tolerantes), as células B tornam-se anérgicas em decorrência de um bloqueio na sinalização do receptor antigênico. As células B anérgicas podem deixar os folículos linfoides e são subsequentemente excluídas dos folículos. Essas células B excluídas podem morrer, porque elas não receberam os estímulos necessários à sobrevivência. As células B que reconhecem os antígenos próprios na periferia também podem sofrer apoptose, ou os receptores inibitórios nas células B podem estar envolvidos, evitando assim a ativação.

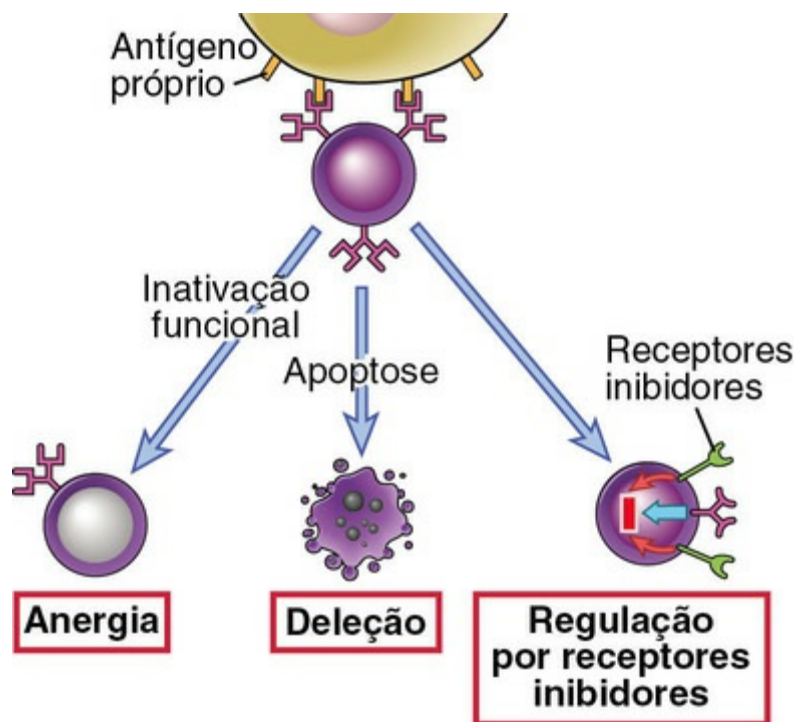


FIGURA 9-9 Tolerância periférica nos linfócitos B.

Uma célula B madura que reconhece um antígeno próprio sem o auxílio da célula T é funcionalmente inativada e torna-se incapaz de responder àquele antígeno (anergia), ou morre por apoptose (deleção), ou ainda sua ativação é suprimida por envolvimento dos receptores inibitórios.

Agora que descrevemos os principais mecanismos de tolerância própria, podemos considerar consequências da falha da tolerância própria – chamada de desenvolvimento de autoimunidade. Os mecanismos de dano tecidual nessas doenças e as estratégias terapêuticas para as desordens autoimunes serão descritos no [Capítulo 11](#).

Autoimunidade

A **autoimunidade** é definida como uma resposta imune contra os antígenos próprios (autólogos). É uma importante causa da doença, afetando de 2% a 5% da população nos países desenvolvidos, e a prevalência de diversas doenças autoimunes está aumentando. É importante observar que em muitos casos as doenças associadas a uma resposta imune descontrolada são chamadas de

autoimunes sem qualquer evidência formal de que as respostas sejam direcionadas contra os antígenos próprios.

Patogênese

Os principais fatores no desenvolvimento da autoimunidade são a herança de genes suscetíveis e os estímulos ambientais, como as infecções (Fig. 9-10). A lesão tecidual nas doenças autoimunes pode ser causada por anticorpos contra os antígenos próprios ou pelas células T reativas com os antígenos próprios (Cap. 11). Muito se tem aprendido com os modelos animais experimentais a respeito de como a tolerância nas células T e B autorreativas pode falhar e como os linfócitos autorreativos podem ser patogênicos. Postula-se que os genes da suscetibilidade possam interferir com vias da tolerância própria e levar à persistência de linfócitos T e B autorreativos. Os estímulos ambientais podem provocar lesão celular e tecidual e inflamação, resultando na entrada e ativação desses linfócitos autorreativos. Os linfócitos ativados lesionam os tecidos e provocam a doença.

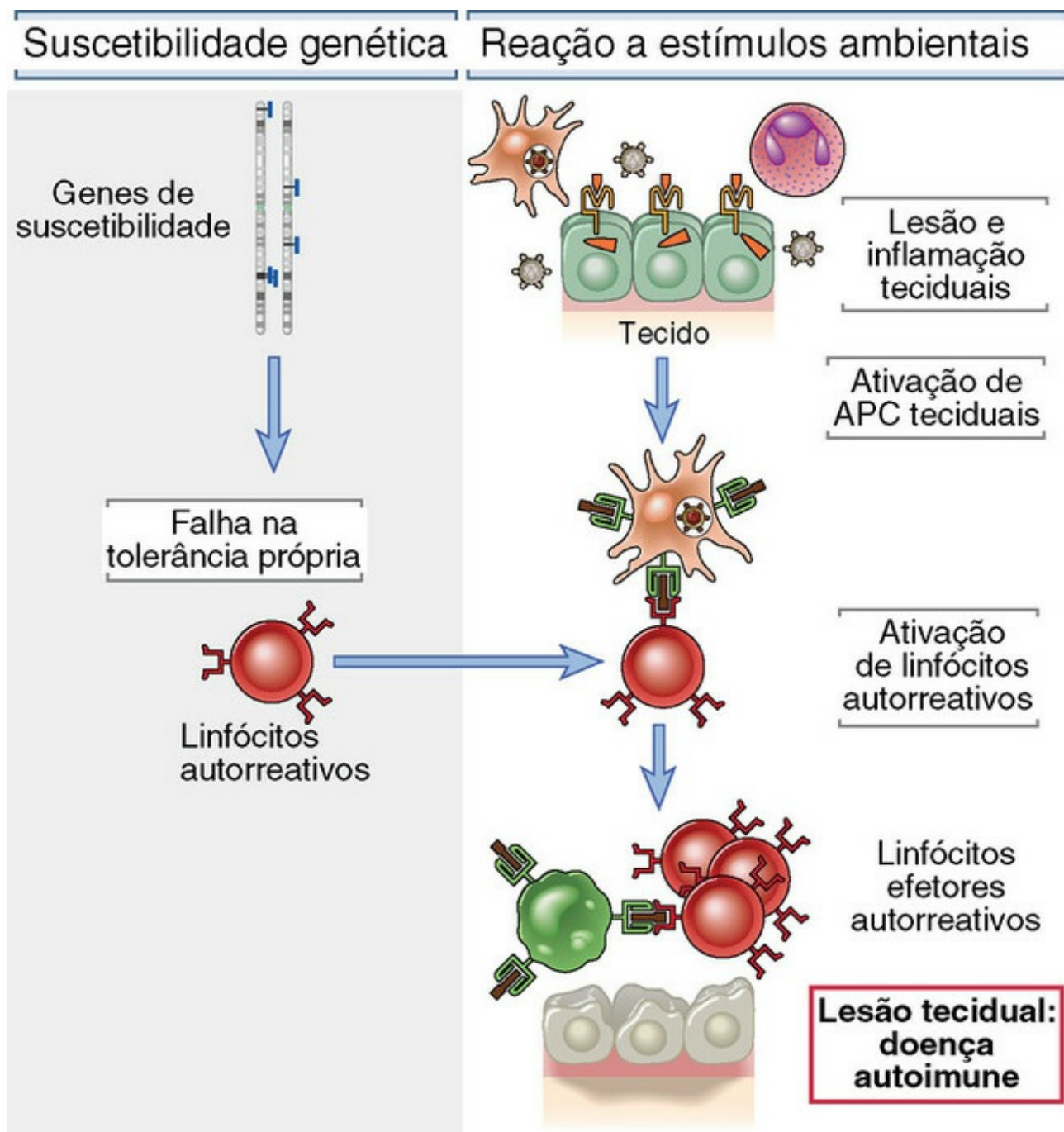


FIGURA 9-10 Mecanismos postulados de autoimunidade.

Neste modelo proposto de uma doença autoimune órgão-específica mediada pela célula T, vários *loci* genéticos podem conferir suscetibilidade à autoimunidade, provavelmente pela influência da manutenção da autotolerância. Estímulos do ambiente, como as infecções e outros estímulos inflamatórios, promovem o influxo dos linfócitos para os tecidos e a ativação das células apresentadoras de antígenos (APC) e, subsequentemente, das células T autorreativas, resultando em lesão tecidual.

Mesmo assim, apesar de nosso crescente conhecimento das anormalidades imunológicas que podem resultar em autoimunidade, ainda não sabemos a etiologia de todas as doenças autoimunes humanas. Essa deficiência na compreensão é resultado de diversos fatores: doenças autoimunes em humanos usualmente são heterogêneas e multifatoriais; os antígenos próprios, que são os indutores e alvos das reações autoimunes, frequentemente são desconhecidos, e as doenças podem manifestar-se clinicamente muito tempo depois de as reações autoimunes terem sido iniciadas. Avanços recentes, incluindo a identificação de

genes associados a doenças, melhores técnicas no estudo da resposta imunológica antígeno-específica em humanos, e a análise de modelos animais que pode ser extrapolada para situações clínicas, asseguram uma promessa para respostas ao enigma da autoimunidade.

Fatores Genéticos

O risco hereditário para a maioria das doenças autoimunes é atribuído aos múltiplos *loci* genéticos, dos quais a maior contribuição é feita pelos genes do MHC. Se um dos irmãos gêmeos idênticos desenvolvesse uma doença autoimune, seria mais provável que o outro irmão gêmeo desenvolvesse a mesma doença do que um membro não relacionado na população geral. Além disso, o aumento da incidência é muito maior entre gêmeos monozigóticos (idênticos) do que entre gêmeos dizigóticos. Esses achados comprovam a importância da genética na suscetibilidade à autoimunidade. Os estudos de associação ampla ao genoma, as análises de ligação nas famílias e os estudos de cruzamentos com animais revelaram algumas das variações comuns (polimorfismos) dos genes que podem contribuir para diferentes doenças autoimunes. Os resultados emergentes sugerem que essas variantes comuns são mais frequentes (predispostas) ou menos frequentes (protetoras) nos pacientes do que nos controles saudáveis. Sua importância é reforçada pelo achado de que muitos desses polimorfismos podem afetar as respostas imunes, e os mesmos polimorfismos genéticos estão associados a diferentes doenças autoimunes. No entanto, esses polimorfismos estão presentes nos indivíduos saudáveis, e a contribuição individual de cada um desses genes ao desenvolvimento da autoimunidade é bem pequena. Em alguns casos, os genes associados à autoimunidade são variantes (mutações) que são raras ou inexistentes nos indivíduos saudáveis, em vez de polimorfismos comumente detectados. Essas variantes raras poderiam ter um grande impacto no desenvolvimento da autoimunidade.

Muitas doenças autoimunes em seres humanos e em linhagens de animais estão relacionadas com alelos particulares do MHC (Fig. 9-11). A associação entre os alelos do HLA e as doenças autoimunes em seres humanos foi reconhecida há muitos anos, e foi uma das primeiras evidências de que as células T possuem um papel importante nessas doenças (uma vez que a única função conhecida das moléculas do MHC é apresentar antígenos peptídicos às células T). A incidência de uma doença autoimune em particular frequentemente é maior em indivíduos que herdaram um alelo do HLA em particular do que na população em geral. Essa incidência elevada é chamada de índice de probabilidades ou risco relativo de uma associação da doença HLA; a mesma nomenclatura é aplicável à associação de um gene com qualquer doença. Isso é importante para ressaltar que, apesar de um alelo do HLA poder aumentar o risco de desenvolvimento de uma doença autoimune em particular, o alelo do HLA não é, por ele mesmo, a causa da doença. Na verdade, a doença não se desenvolve na vasta maioria dos indivíduos que herda um alelo do HLA que confere aumento de risco da doença. Apesar da

associação clara dos alelos do MHC a diversas doenças autoimunes, o papel desses alelos no desenvolvimento das doenças permanece desconhecido. Algumas hipóteses são de que alelos particulares do MHC podem contribuir para o desenvolvimento da autoimunidade, pois eles são necessários para apresentar os peptídeos próprios patogênicos para as células T autorreativas, ou que são ineficientes na apresentação de antígenos próprios no timo, levando à seleção negativa defeituosa das células T, ou porque os peptídeos antigênicos apresentados por esses alelos do MHC podem falhar em estimular as células T reguladoras.

Doença	Alelo MHC	Risco relativo
Espondilite anquilosante	HLA-B27	90
Artrite reumatoide	HLA-DRB1*01/*04/*10	4-12
Diabetes melito tipo 1	HLA-DRB1*0301/0401	35
Pênfigo vulgar	HLA-DR4	14

FIGURA 9-11 Associações de doenças autoimunes com alelos do locus do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

Estudos de família e associados apresentaram evidências de que aqueles indivíduos que herdaram um alelo particular do antígeno de leucócito humano (HLA), provavelmente desenvolvem mais doenças autoimunes do que os indivíduos que não possuem esses alelos (índice de probabilidades ou risco relativo). Os exemplos selecionados de associações entre o HLA e as doenças são listados. Por exemplo, em indivíduos que possuem o alelo HLA-B27, o risco de desenvolver espondilite anquilosante, uma doença autoimune da coluna, é 90 a 100 vezes maior que nos indivíduos B27-negativos; outras doenças apresentam graus variados de associação a outros alelos do HLA. Estudos em linhagens de animais têm mostrado que a incidência de algumas doenças autoimunes está fortemente correlacionada com a hereditariedade de alelos particulares do MHC (p. ex., diabetes melito tipo 1 com o alelo murino da classe II chamado I-A^{g7}).

Os polimorfismos nos genes não HLA são associados a diversas doenças autoimunes e podem contribuir com a falha de autotolerância ou ativação anormal dos linfócitos (Fig. 9-12, A). Muitas dessas variantes associadas à doença foram descritas. Os polimorfismos na codificação genética da tirosina fosfatase PTPN22 (proteína tirosina fosfatase N22) podem regular a ativação das células T e B e são associados a inúmeras doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e diabetes melito tipo 1. As variantes genéticas do sensor microbiano citoplasmático NOD-2 que podem oferecer resistência reduzida aos microrganismos intestinais são associadas a cerca de 25% dos casos de doença de Crohn, uma doença intestinal inflamatória, em algumas populações étnicas. Outros polimorfismos associados a diversas doenças autoimunes

incluem os genes que codificam a cadeia α do receptor de IL-2 – CD25, que se acredita que influenciem o equilíbrio das células T efectoras e reguladoras; o receptor para a citocina IL-23, que promove o desenvolvimento das células T_H17 pró-inflamatórias; e CTLA-4, um fundamental receptor inibidor nas células T discutido anteriormente. Espera-se que a elucidação dessas associações genéticas revele os mecanismos patogênicos ou ofereça novas ideias para melhores previsão e tratamento.

A		
Genes que podem contribuir para doenças autoimunes geneticamente complexas		
Gene(s)	Doença associada	Mecanismo
<i>PTPN22</i>	AR, várias outras	Regulação anormal de tirosina fosfatase de seleção e ativação de célula T?
<i>NOD2</i>	Doença de Crohn	Resistência defeituosa ou respostas anormais a microrganismos intestinais?
<i>CD25</i> (IL-2R α)	EM, diabetes tipo 1, outras	Anormalidades em células T efectoras e/ou reguladoras?
<i>C2, C4</i> (Proteínas do complemento)	LES	Defeitos na depuração de imunocomplexos ou na tolerância de célula B?
<i>FCGR2B</i> (FC γ RIIb)	LES	Inibição defeituosa no <i>feedback</i> de células B
B		
Defeitos em um único gene que causam autoimunidade (doenças mendelianas)		
Gene(s)	Doença associada	Mecanismo
<i>AIRE</i>	Síndrome poliendócrina autoimune (APS-1)	Expressão reduzida de antígenos do tecido periférico no timo, levando à eliminação defeituosa de células T autorreativas
<i>FOXP3</i>	Poliendocrinopatia e enteropatia ligadas ao X (IPEX)	Deficiência de células T reguladoras
<i>FAS</i>	Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)	Apoptose defeituosa de células T e B autorreativas na periferia

FIGURA 9-12 Papéis dos genes não MHC na autoimunidade. **A**, Exemplos selecionados de variantes (polimorfismos) dos genes que conferem suscetibilidade às doenças autoimunes, mas individualmente têm pequenos ou nenhum efeito. **B**, Exemplos dos genes cujas mutações resultam na autoimunidade. Esses são raros exemplos de doenças autoimunes com herança mendeliana. EM, Esclerose múltipla; AR, artrite reumatoide; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

Alguns distúrbios autoimunes raros têm origem mendeliana, são provocados por mutações nos genes únicos que têm alta penetração e levam à autoimunidade na maioria ou em todos os indivíduos que herdam essas mutações. Esses genes, mencionados anteriormente, incluem *AIRE*, *FOXP3* e *FAS* (Fig. 9-12, B). As mutações nesses genes são formas valiosas para identificar as moléculas fundamentais e as vias envolvidas na autotolerância. Contudo, essas formas mendelianas de autoimunidade são excessivamente raras e as doenças autoimunes comuns não são provocadas por mutações em nenhum desses genes conhecidos.

Papel das Infecções e de Outras Influências Ambientais

As infecções podem ativar os linfócitos autorreativos e levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Durante muitos anos os clínicos têm observado que as manifestações clínicas da autoimunidade são frequentemente precedidas por pródromos infecciosos. A associação entre infecções e lesões teciduais autoimunes tem sido formalmente estabelecida em modelos animais.

As infecções podem contribuir para a autoimunidade de diversas maneiras (Fig. 9-13). Uma infecção de um tecido pode induzir uma resposta local da imunidade inata, que pode ocasionar o aumento da expressão de coestimuladores e citocinas pelas APC teciduais. Essas APC teciduais ativadas são capazes de estimular as células T autorreativas que encontram antígenos próprios nos tecidos. Em outras palavras, a infecção pode “quebrar” a tolerância da célula T e promover a ativação dos linfócitos autorreativos. Algumas infecções microbianas podem produzir peptídeos antigênicos que são similares e que reagem de maneira cruzada com antígenos próprios. A resposta imune aos peptídeos microbianos pode resultar no ataque imune contra antígenos próprios. As reações cruzadas entre os antígenos microbianos e próprios são denominadas **mimetismo molecular**. Embora a contribuição do mimetismo molecular para a autoimunidade fascine os imunologistas, o seu real significado no desenvolvimento de doenças autoimunes permanece desconhecido. Existem alguns raros distúrbios em que os anticorpos produzidos contra proteínas microbianas se ligam a proteínas próprias. Na febre reumática, anticorpos contra estreptococos fazem reações cruzadas com um antígeno do miocárdio e causam a doença cardíaca. As infecções podem também causar lesão tecidual e liberar antígenos que normalmente são sequestrados do sistema imune. Por exemplo, alguns antígenos sequestrados (p. ex., no testículo e no olho) normalmente não são “reconhecidos” pelo sistema imune e são ignorados. A liberação desses antígenos (p. ex., por traumatismo ou infecção) pode iniciar uma reação autoimune contra o tecido.

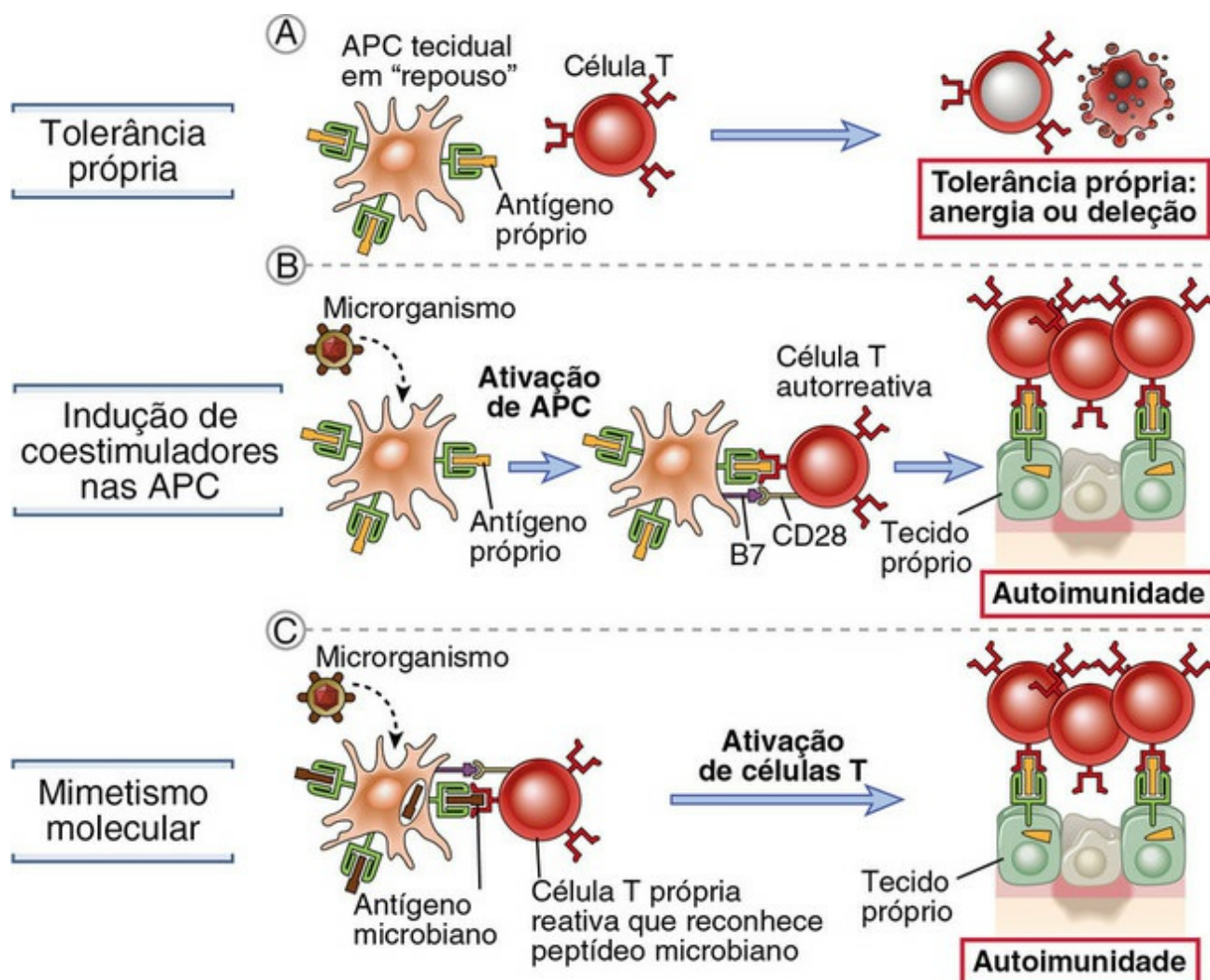


FIGURA 9-13 Mecanismos pelos quais os microrganismos podem promover a autoimunidade.

A, Normalmente o encontro de células T maduras com antígenos próprios apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) teciduais em repouso resulta na tolerância periférica. **B,** Os microrganismos podem ativar as APC para expressar coestimuladores, e quando essas APC apresentam autoantígenos, as células T específicas são ativadas em vez de se tornarem tolerantes. **C,** Alguns antígenos microbianos podem reagir de maneira cruzada com os autoantígenos (mimetismo). No entanto, a resposta imune iniciada pelo microrganismo pode passar a ser direcionada às células e aos tecidos próprios. Esta figura ilustra os conceitos como eles são aplicados às células T; o mimetismo molecular também pode ser aplicado aos linfócitos B autorreativos.

Paradoxalmente, algumas infecções parecem conferir proteção contra doenças autoimunes. Essa conclusão é baseada em dados epidemiológicos e estudos experimentais limitados. A base para esse efeito protetor de infecções é desconhecida.

Diversos outros fatores ambientais e do hospedeiro podem contribuir com a autoimunidade. Muitas doenças autoimunes são mais comuns em mulheres do que em homens, mas permanece desconhecido como o sexo pode afetar a tolerância imunológica ou a ativação linfocitária. O trauma local (p. ex., no olho ou no testículo) ocasionalmente leva a uma reação inflamatória pós-traumática postulada para resultar da liberação dos antígenos teciduais anteriormente

sequestrados (escondidos) e uma resposta imune contra esses antígenos. A exposição à luz solar é um gatilho para o desenvolvimento da doença autoimune lúpus eritematoso sistêmico (LES), em que os autoanticorpos são produzidos contra as nucleoproteínas próprias. Postula-se que esses antígenos nucleares podem ser liberados das células que morrem por apoptose como consequência da exposição à radiação ultravioleta na luz solar.

Resumo

- ✳ Tolerância imunológica é a não responsividade específica a um antígeno induzido pela exposição dos linfócitos àquele antígeno. Todos os indivíduos são tolerantes aos (não responsivos a) seus antígenos (próprios). A tolerância contra antígenos pode ser induzida pela administração deste antígeno por vias particulares, e essa estratégia pode ser útil para o tratamento de doenças imunológicas e para prevenir a rejeição de transplantes.
- ✳ A tolerância central é induzida nos linfócitos imaturos que encontram antígenos nos órgãos linfoides geradores. A tolerância periférica resulta do reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos maduros nos tecidos periféricos.
- ✳ A tolerância central das células T é o resultado do reconhecimento de alta afinidade dos antígenos no timo. Algumas dessas células T autorreativas morrem (seleção negativa), o que elimina as células T potencialmente perigosas, que expressam receptores de alta afinidade para os antígenos próprios. Outras células T da linhagem CD4 evoluem para células T reguladoras que suprimem a reatividade própria na periferia.
- ✳ A tolerância periférica nas células T é induzida por múltiplos mecanismos. A anergia (inativação funcional) resulta do reconhecimento dos antígenos sem coestimuladores (segundos sinais). Os mecanismos de anergia incluem bloqueio na sinalização do TCR e ocupação de receptores inibidores, como CTLA-4 e PD-1. Algumas células T autorreativas reguladoras suprimem células T potencialmente patogênicas. A deleção (morte por apoptose) ocorre quando as células T encontram antígenos próprios.
- ✳ Em linfócitos B, a tolerância central é induzida quando células imaturas reconhecem os antígenos próprios na medula óssea. Muitas dessas células trocam seus receptores (edição de receptor) e outras morrem por apoptose (seleção negativa ou deleção). A tolerância periférica é induzida quando as células B maduras reconhecem antígenos próprios sem o auxílio das células T e isso resulta em anergia e morte das células B, ou envolvimento dos receptores inibitórios.
- ✳ As doenças autoimunes resultam de falha na tolerância própria. Múltiplos fatores contribuem para a autoimunidade, incluindo a herança de genes de suscetibilidade e gatilhos ambientais como infecções.
- ✳ Muitos genes contribuem para o desenvolvimento da autoimunidade.

Existem fortes associações entre os genes do HLA e as várias doenças autoimunes mediadas pelas células T.

- ✱ As infecções predisõem à autoimunidade, por causar inflamação e induzir a expressão dos coestimuladores ou devido às reações cruzadas entre os antígenos microbianos e próprios.

Perguntas de revisão

1. O que é tolerância imunológica? Por que é importante?
2. Como é induzida a tolerância central nos linfócitos T e nos linfócitos B?
3. Onde as células T reguladoras se desenvolvem e como elas protegem contra a autoimunidade?
4. Como a anergia funcional é induzida nas células T? Como esse mecanismo de tolerância pode falhar em originar os distúrbios autoimunes?
5. Quais são alguns dos genes que contribuem para a autoimunidade? De que maneira os genes do MHC têm papel no desenvolvimento de doenças autoimunes?
6. Quais são os possíveis mecanismos pelos quais as infecções promovem o desenvolvimento da autoimunidade?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Respostas Imunológicas contra Tumores e Transplantes

Imunidade das Células Estranhas e Modificadas de Caráter não Infeccioso

RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS CONTRA TUMORES

Antígenos Tumoriais

Mecanismos Imunológicos de Rejeição Tumoral

Evasão das Respostas Imunológicas pelos Tumores

Abordagens Imunológicas para a Terapia do Câncer

RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS CONTRA TRANSPLANTES

Antígenos de Transplante

Indução de Respostas Imunológicas contra Transplantes

Mecanismos Imunológicos de Rejeição do Enxerto

Prevenção e Tratamento da Rejeição do Enxerto

Transplante das Células Sanguíneas e Células-tronco Hematopoiéticas

Tolerância Materna aos Tecidos Fetais

RESUMO

O câncer e o transplante de órgãos são duas situações clínicas nas quais o papel do sistema imunológico recebeu uma grande atenção. No câncer, é amplamente reconhecido que o aperfeiçoamento do sistema imunológico contra os tumores é um procedimento promissor para o tratamento. No transplante de órgãos, a situação é a oposta: as respostas imunológicas contra os transplantes são uma barreira ao sucesso do empreendimento, e saber como suprimir essas respostas é o objetivo principal dos imunologistas que trabalham com transplantes. Em vista da importância do sistema imunológico nas respostas do hospedeiro aos tumores e transplantes, o estudo imunológico desses dois setores tornou-se uma subespecialidade em que pesquisadores e clínicos trabalham juntos para abordar questões clínicas e fundamentais.

As respostas imunológicas contra tumores e transplantes compartilham diversas características. Estas são situações em que o sistema imunológico não

está respondendo aos microrganismos, como em geral ocorre, mas as células não infecciosas que são reconhecidas como estranhas. Os antígenos que marcam os tumores e os transplantes como estranhos podem ser expressos em quase qualquer tipo de célula que é alvo de transformação maligna ou é enxertada de um indivíduo para outro. Portanto, os mecanismos especiais para indução de respostas imunológicas contra tumores devem ser eficazes para os diversos tipos celulares. Da mesma forma, um mecanismo principal pelo qual o sistema imune elimina as células tumorais e as células dos transplantes teciduais é por meio de linfócitos T citotóxicos (CTL, do inglês, *cytotoxic T lymphocytes*). Por todas essas razões, a imunidade aos tumores e aos transplantes é discutida neste capítulo. As seguintes questões são abordadas:

- Quais são os antígenos nos tumores e transplantes teciduais que são reconhecidos como estranhos pelo sistema imunológico?
- Como o sistema imunológico reconhece e reage aos tumores e transplantes?
- Como as respostas imunológicas aos tumores e enxertos podem ser manipuladas para melhorar a rejeição tumoral e inibir a rejeição do enxerto?

A imunologia dos transplantes é discutida após a tumoral, com ênfase nos princípios que são comuns a ambas.

Respostas imunológicas contra tumores

Por mais de um século imagina-se que a função fisiológica do sistema imunológico adquirido é evitar o crescimento de células transformadas ou destruir essas células antes que elas se tornem tumores nocivos. O controle e a eliminação das células malignas pelo sistema imune são chamados de **vigilância imunológica**. Diversas linhas de evidência apoiam a ideia de que a vigilância imunológica contra os tumores é importante para evitar o crescimento tumoral (Fig. 10-1). Entretanto, o fato de os tumores malignos comuns se desenvolverem em indivíduos imunocompetentes indica que a imunidade tumoral é, muitas vezes, incapaz de evitar o crescimento do tumor ou é facilmente sobrepujada por tumores de crescimento rápido. Os imunologistas estão interessados em definir os tipos de antígenos tumorais contra os quais o sistema imunológico reage e desenvolver estratégias para aperfeiçoar ao máximo a imunidade antitumoral.

Evidência	Conclusão
Infiltrados linfocíticos circundam alguns tumores, e o aumento dos linfonodos de drenagem está correlacionado com um melhor prognóstico	Respostas imunes contra tumores inibem o crescimento tumoral
Transplantes de um tumor são rejeitados por animais, e mais rapidamente se os animais foram previamente expostos a esse tumor; a imunidade aos transplantes de tumores pode ser transferida pelos linfócitos a partir de um animal contendo o tumor	A rejeição ao tumor mostra características de imunidade adaptativa (especificidade, memória) e é mediada por linfócitos
Indivíduos imunodeficientes têm uma incidência aumentada de alguns tipos de tumores	O sistema imune protege contra o crescimento de tumores
Bloqueio terapêutico de receptores inibitórios, como PD-1 e CTLA-4, leva à remissão do tumor	Tumores escapam da vigilância imunológica, em parte, pela ativação de receptores inibitórios nas células T

FIGURA 10-1 Evidências que sustentam a concepção de que o sistema imunológico reage contra os tumores.

Diversas linhas de evidências clínicas e experimentais indicam que a defesa contra os tumores é mediada por reações do sistema imunológico adquirido.

Antígenos Tumoriais

Tumores malignos expressam vários tipos de moléculas que podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico como antígenos estranhos (Fig. 10-2). Caso o sistema imunológico de um indivíduo seja capaz de reagir contra um tumor, este deve expressar antígenos que são vistos como não próprios pelo sistema imunológico daquele indivíduo.

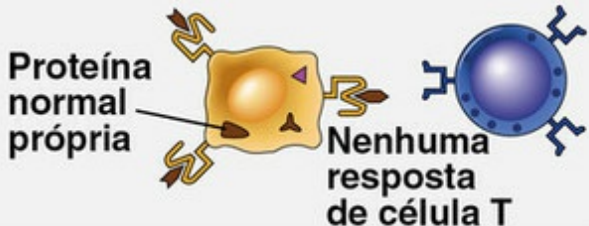
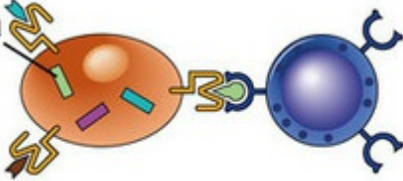
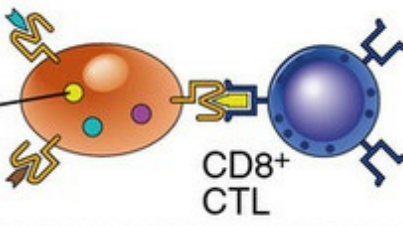
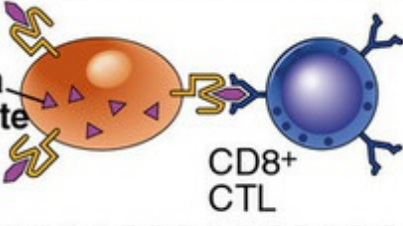
Exemplos	
Célula normal expondo antígenos próprios	 Proteína normal própria Nenhuma resposta de célula T
	 Proteína própria mutada que não contribui para a tumorigênese Várias proteínas mutantes em tumores animais e humanos induzidos por radiação ou carcinógeno
Células tumorais expressando diferentes tipos de antígenos tumorais	 Produto de oncogene ou gene supressor de tumor mutado CD8⁺ CTL Produtos de oncogene: Ras mutado, proteínas de fusão Bcr/Abl Produtos de gene supressor de tumor: proteína p53 mutada
	 Proteína própria superexpressada ou aberrantemente expressada CD8⁺ CTL Tirosinase, gp100, antígenos de câncer/testículo em vários tumores
	 Vírus oncogênico CTL CD8⁺ específico para antígeno de vírus Proteínas E6, E7 do papilomavírus humano em carcinoma cervical; proteínas EBNA em linfomas induzidos por EBV

FIGURA 10-2 Tipos de antígenos tumorais reconhecidos pelas células T.

Antígenos tumorais que são reconhecidos pelas células T CD8⁺ específicas para tumores podem ser formas mutantes de proteínas próprias aleatórias que não contribuem para o comportamento maligno dos produtos tumorais de oncogenes ou dos genes supressores de tumores, proteínas próprias expressas de maneira excessiva ou aberrante ou produtos de vírus oncogênicos. Os antígenos tumorais também podem ser reconhecidos por células T CD4⁺, mas pouco se sabe acerca do papel das células T CD4⁺ na imunidade tumoral. CTL, linfócito T citotóxico; EBNA, antígeno nuclear do vírus Epstein-Barr; EBV, vírus Epstein-Barr; gp100, glicoproteína de 100 kD.

Em tumores experimentais induzidos por carcinógenos químicos ou radiação, os antígenos tumorais podem ser mutantes de proteínas celulares normais. Praticamente qualquer gene pode sofrer mutação de maneira aleatória em tumores diversos, e muitos desses genes mutantes não têm um papel na gênese de um tumor. O sequenciamento recente dos genomas tumorais revelou que os

tumores humanos comuns armazenam um grande número de mutações em diversos genes, e os produtos de muitos desses genes alterados podem funcionar como antígenos tumorais. Alguns antígenos tumorais são produtos de oncogenes que sofreram mutação ou translocação, ou genes supressores de tumores que estão presumivelmente envolvidos no processo de transformação maligna, chamada mutação condutora. Outras mutações podem resultar de defeitos no reparo do DNA que são comuns em cânceres e podem representar as mutações passageiras que não estão diretamente envolvidas na transformação maligna. Então, ambos os tipos de mutações podem codificar proteínas que são vistas como estranhas e, portanto, ambas podem ser relevantes de um ponto de vista imunológico.

O surpreendente é que, em vários tumores humanos, os antígenos que provocam respostas imunológicas parecem ser proteínas inteiramente normais (não mutadas) que são expressas acima do normal ou cuja expressão é, em geral, limitada a tecidos ou estágios de desenvolvimento particulares, mas que estão desregulados nos tumores. Não era de se esperar que esses antígenos próprios estruturalmente normais elicitariam respostas imunológicas, mas suas expressões aberrantes podem ser suficientes para ocasionar tais reações. Por exemplo, proteínas próprias que são expressas apenas em tecidos embrionários podem não induzir a tolerância em adultos, de modo que as mesmas proteínas expressas em tumores podem ser reconhecidas como estranhas pelo sistema imunológico. Em tumores induzidos por vírus oncogênicos esses antígenos tumorais podem ser produtos dos vírus.

Mecanismos Imunológicos de Rejeição Tumoral

O principal mecanismo imunológico de erradicação tumoral é a eliminação das células tumorais por CTL específicos para antígenos tumorais. A maioria dos antígenos tumorais que provoca respostas imunológicas em indivíduos portadores de tumor é de proteínas citosólicas ou nucleares sintetizadas de maneira endógena que são apresentadas como peptídeos associados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) classe I. Portanto, esses antígenos são reconhecidos por CTL CD8⁺ restritos ao MHC classe I, cuja função é a eliminação das células que produzem os antígenos. O papel dos CTL na rejeição tumoral foi estabelecido em modelos animais, nos quais transplantes tumorais podem ser destruídos pela transferência de células T CD8⁺ reativas ao tumor para o interior dos animais portadores de tumor. Os estudos de alguns tumores humanos indicam que a infiltração abundante de CTL prevê uma evolução clínica mais favorável em comparação aos tumores com CTL escassos.

As respostas do CTL aos tumores são frequentemente induzidas pelo reconhecimento dos antígenos tumorais nas células apresentadoras de antígeno (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*) do hospedeiro que ingerem as células tumorais ou seus antígenos e apresentam os antígenos às células T (Fig. 10-3). Os

tumores podem surgir de praticamente qualquer tipo celular nucleado, que são capazes de apresentar peptídeos associados ao MHC classe I (porque todas as células nucleadas expressam moléculas do MHC classe I), mas em geral as células tumorais não expressam coestimuladores ou moléculas do MHC classe II. No entanto, sabemos que a ativação de células T CD8⁺ virgens para proliferação e diferenciação em CTL ativos requer não apenas reconhecimento do antígeno (peptídeo associado ao MHC classe I), mas também coestimulação e/ou ajuda de células T CD4⁺ restritas ao MHC classe II ([Cap. 5](#)). Dessa maneira, como os tumores de diferentes tipos celulares podem estimular respostas do CTL? A resposta mais provável é que as células tumorais são englobadas pelas células dendríticas do hospedeiro, e os antígenos de células tumorais são processados e exibidos nas moléculas do MHC classe I na superfície das células dendríticas do hospedeiro. Este processo é chamado de **apresentação cruzada** ou fornecimento cruzado, porque um tipo de célula (células dendríticas) apresenta antígenos de outra célula (célula tumoral) e ativa (ou fornece) linfócitos T CD8⁺ específicos para um segundo tipo de célula. O fenômeno da apresentação cruzada, e como ele difere das vias típicas da apresentação antigênica, foi apresentado no [Capítulo 3](#) ([Fig. 3-16](#)). Assim, os antígenos tumorais podem ser reconhecidos pelas células T CD8⁺ e células T CD4⁺ tanto quanto qualquer outro antígeno proteico exibido na superfície das células dendríticas. Ao mesmo tempo, as APC expressam coestimuladores que fornecem sinais para ativação de células T.

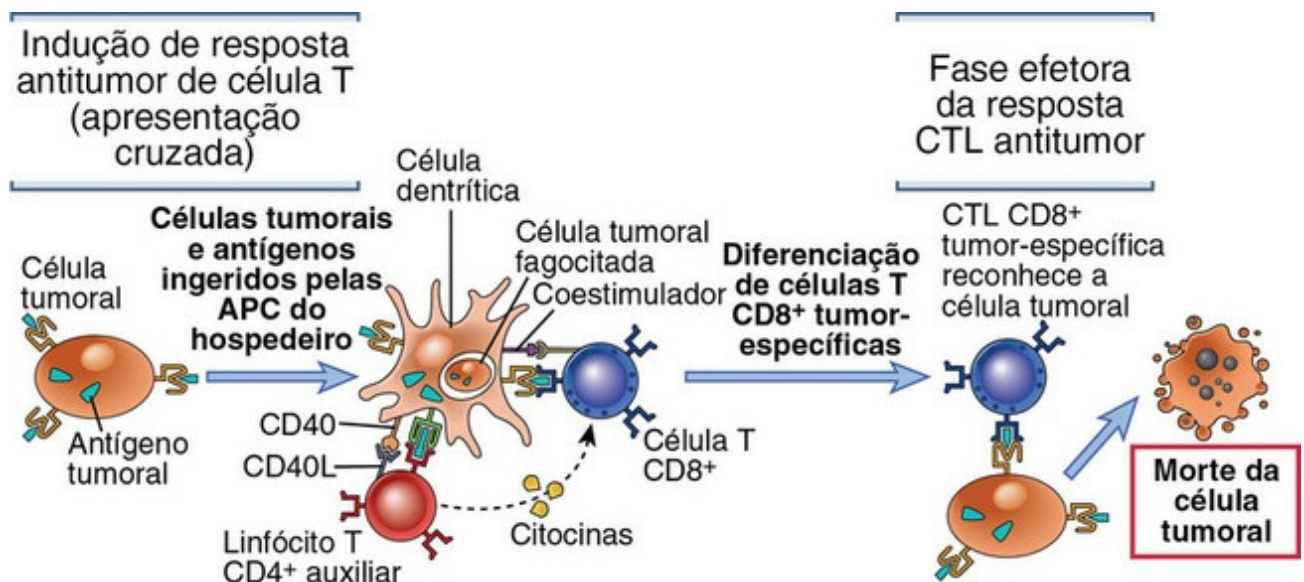


FIGURA 10-3 Indução de respostas das células T CD8⁺ contra tumores.

As respostas das células T CD8⁺ aos tumores podem ser induzidas por preparação cruzada (também chamada de apresentação cruzada), em que as células tumorais e/ou antígenos tumorais são aprisionados por células dendríticas, processados e apresentados às células T. Em alguns casos, os coestimuladores B7 expressos por células apresentadoras de antígenos (APC) fornecem os sinais secundários para a diferenciação das células T CD8⁺. As APC também podem estimular células T CD4⁺ auxiliares, que fornecem sinais para o desenvolvimento de CTL (Cap. 5, Fig. 5-7). CTL diferenciados eliminam células tumorais sem a necessidade de coestimulação ou ajuda das células T. CTL, linfócito T citotóxico.

Não se sabe como os tumores induzem a expressão dos coestimuladores nas APC, porque, como discutido no [Capítulo 5](#), os estímulos fisiológicos para a indução de coestimuladores normalmente são os microrganismos, e os tumores geralmente são estéreis. Uma possibilidade é que as células tumorais morrem se seu crescimento ultrapassa seu fornecimento de sangue e nutrientes, e as células que estão morrendo liberam produtos que estimulam as respostas inatas (padrões moleculares associados ao dano; [Cap. 2](#)). A ativação das APC para expressar os coestimuladores faz parte destas respostas.

Uma vez que as células T CD8⁺ virgens se diferenciem em CTL efetores, elas se tornam capazes de exterminar células que expressam antígenos relevantes sem a necessidade de coestimulação ou ajuda de células T. Assim, a diferenciação dos CTL pode ser induzida por apresentação cruzada de antígenos tumorais por APC do hospedeiro, mas os CTL são eficazes contra o próprio tumor.

Além dos CTL, os mecanismos imunológicos podem desempenhar um papel na rejeição tumoral. As respostas antitumorais de células T CD4⁺ e anticorpos foram detectados em pacientes, mas se essas respostas realmente protegem os indivíduos contra o crescimento tumoral ainda não foi estabelecido. Estudos experimentais mostraram que macrófagos ativados e células *natural killer* (NK) são capazes de eliminar células tumorais *in vitro*, mas o papel protetor desses mecanismos efetores em indivíduos portadores de um tumor é altamente desconhecido.

Evasão das Respostas Imunológicas pelos Tumores

As respostas imunes frequentemente falham em verificar o crescimento tumoral, porque os tumores evoluem no hospedeiro para escapar do reconhecimento imunológico ou resistir aos mecanismos efetores imunológicos. É um desafio enorme para o sistema imunológico quando se trata de combater tumores malignos, pois as respostas imunológicas devem exterminar células tumorais para serem eficazes, e os tumores podem crescer rapidamente. Em geral, o crescimento simplesmente ultrapassa as defesas imunológicas. As respostas imunológicas contra tumores podem ser fracas, porque muitos antígenos tumorais são pouco imunogênicos.

As células tumorais desenvolvem diversos mecanismos de resistência ao reconhecimento e destruição imunológica (Fig. 10-4). Não é surpresa que as células tumorais que passaram por uma mutação para escapar da resposta imunológica do hospedeiro são selecionadas para sobreviver e crescer. Logo, a capacidade de evitar destruição pelo sistema imunológico agora é considerada um dos marcos do câncer. Alguns tumores param de expressar os antígenos que são alvos do ataque imunológico. Esses tumores são chamados de variantes com perda de antígenos. Caso o antígeno perdido não esteja envolvido na manutenção de propriedades malignas do tumor, as células variantes do tumor continuam a crescer e se espalhar. Outros tumores param de expressar moléculas do MHC classe I, e assim não podem exibir antígenos para as células T CD8⁺. As células NK reconhecem moléculas expressas nas células tumorais, mas não naquelas normais, e são ativadas quando suas células-alvo perdem as moléculas do MHC classe I. Portanto, as células NK podem prover um mecanismo de extermínio dos tumores negativos para o MHC classe I. Entretanto, outros tumores podem produzir citocinas, como o fator de transformante de crescimento- β , que suprimem as respostas imunológicas. Alguns tumores expressam ligantes para os receptores inibitórios da célula T como PD-1. Os tumores também podem induzir os baixos níveis de coestimuladores B7 nas APC, o que resulta no envolvimento preferencial do receptor inibitório CTLA-4 nas células T em vez do receptor estimulador CD28 (Cap. 9). O resultado líquido pode ser reduzido pela ativação da célula T sob reconhecimento dos antígenos tumorais. Alguns tumores podem induzir as células T reguladoras, que também suprimem as respostas imunológicas antitumorais.

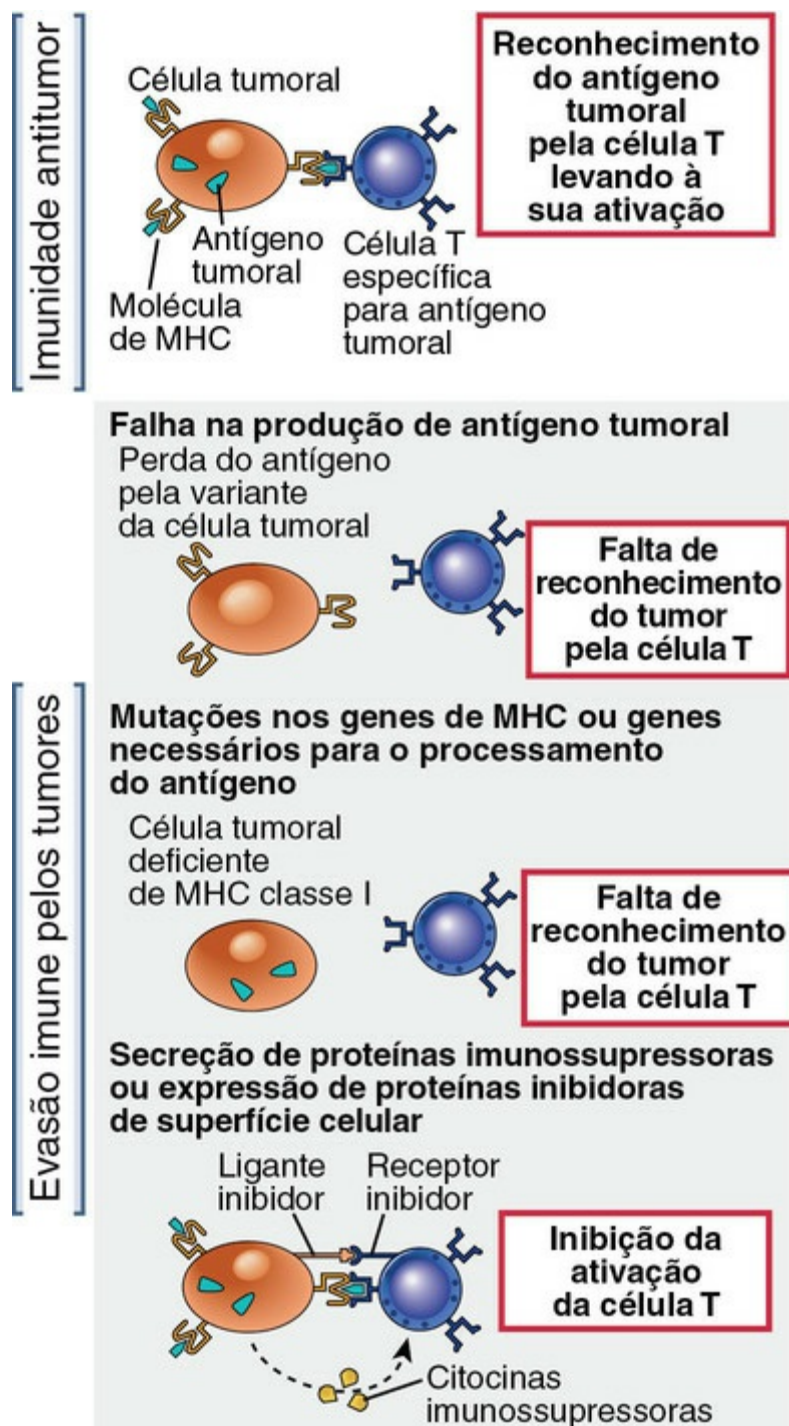


FIGURA 10-4 Como os tumores se esquivam de respostas imunológicas. A imunidade antitumoral se desenvolve quando as células T reconhecem antígenos tumorais e são ativadas. As células tumorais podem-se esquivar de respostas imunológicas pela perda da expressão de antígenos ou moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) ou pela produção de citocinas imunossupressoras ou ligantes como o PD-L1 para os receptores inibidores nas células T.

Abordagens Imunológicas para a Terapia do Câncer

As principais estratégias para a imunoterapia do câncer visam prover efetores antitumorais (anticorpos e células T) aos pacientes, imunizar ativamente os pacientes contra os seus tumores e estimular as próprias respostas imunológicas antitumorais dos pacientes (Fig. 10-5). No momento, a maioria dos protocolos de tratamento para os cânceres disseminados, que não podem ser curados

cirurgicamente, depende de quimioterapia e irradiação, ambas as quais danificam os tecidos não tumorais normais e estão associadas a toxicidades graves. Como a resposta imunológica é altamente específica, tem sido muito aguardado que a imunidade específica aos tumores possa ser usada para erradicá-los de forma seletiva sem provocar lesões no paciente. A imunoterapia permanece sendo um objetivo principal dos imunologistas, e muitas abordagens foram testadas em animais experimentais e seres humanos.

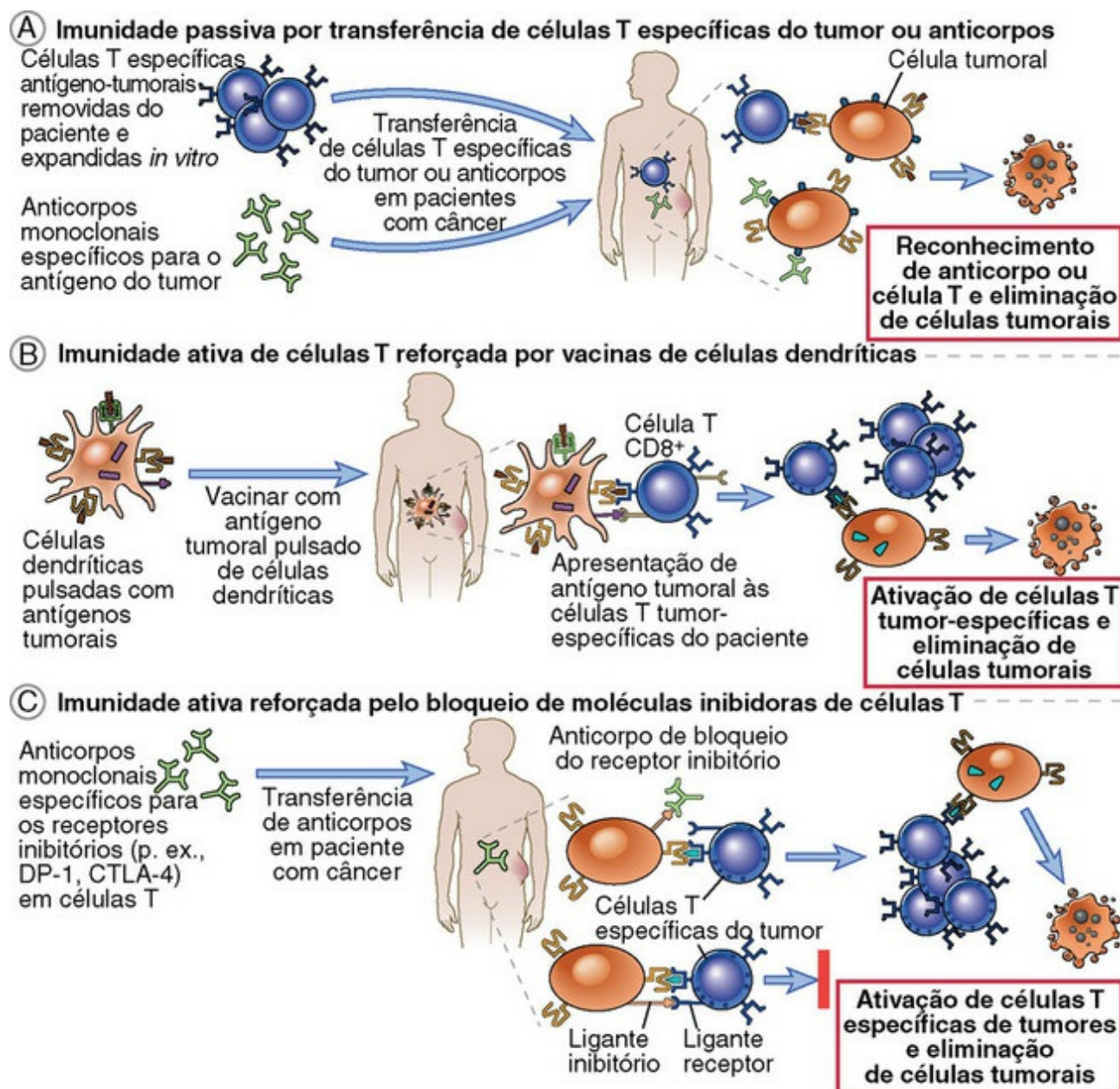


FIGURA 10-5 Estratégias para melhorar as respostas imunológicas antitumorais.

As principais abordagens atualmente usadas para imunoterapia de cânceres são a transferência dos anticorpos antitumores ou células T, uma forma de imunidade passiva **(A)**, imunização com diversas vacinas contra câncer, como as células dendríticas autólogas incubadas com células tumorais ou antígenos **(B)**, e bloqueio das vias inibidoras (cujas função normal é ilustrada na parte inferior da figura) para impulsionar as respostas antitumorais endógenas **(C)**.

Uma das primeiras estratégias para a imunoterapia tumoral baseou-se em

várias formas de imunização passiva, em que efetores imunológicos eram injetados em pacientes com câncer. Anticorpos monoclonais contra vários antígenos tumorais, em geral acoplados a potentes toxinas, foram tentados em muitas neoplasias. Os anticorpos se ligam aos antígenos tumorais e tanto ativam os mecanismos efetores do hospedeiro, como fagócitos ou o sistema do complemento, como liberam toxinas para o interior das células tumorais. Por exemplo, um anticorpo específico para o CD20, que é expresso em células B, é utilizado para tratar tumores de células B, geralmente em combinação com a quimioterapia. Como o CD20 não é expresso por células-tronco hematopoiéticas, células B normais são suprimidas novamente após a interrupção do tratamento com anticorpos. Outros anticorpos monoclonais que são usados na terapia do câncer podem trabalhar bloqueando a sinalização do fator de crescimento (p. ex., anti-Her2/Neu para o câncer de mama e o anticorpo antirreceptor do EGF para diversos tumores) ou pela inibição da angiogênese (p. ex., anticorpo contra fator de crescimento do endotélio vascular para o câncer de cólon e outros tumores). Linfócitos T podem ser isolados do sangue ou de infiltrados tumorais do paciente, expandidos por cultura com fatores de crescimento e injetados de volta no mesmo paciente. Presume-se que as células T contenham CTL específicos para o tumor, que o encontram e destroem. Esta abordagem, chamada imunoterapia celular adotiva, está sendo tentada em diversas neoplasias metastáticas, mas os resultados têm sido variáveis entre diferentes pacientes e tumores.

Muitas estratégias novas para imunoterapia do câncer dependem da catalisação das próprias respostas imunológicas do hospedeiro contra os tumores. Uma maneira de estimular a imunidade ativa contra os tumores é vacinar os pacientes com as próprias células tumorais ou os antígenos dessas células. Uma razão importante para definição de antígenos tumorais é produzir e usar esses antígenos para vacinar indivíduos contra seus próprios tumores. Vacinas podem ser administradas como proteínas recombinantes com adjuvantes. Recentemente, tem havido grande interesse no crescimento de células dendríticas de indivíduos (pelo isolamento de precursores do sangue e expansão pela cultura com fatores de crescimento), com a exposição das células dendríticas às células tumorais ou aos antígenos tumorais e o uso dessas células dendríticas pulsadas com células tumorais como vacinas (Fig. 10-5). Espera-se que essas células dendríticas com antígenos tumorais possam imitar o caminho normal de apresentação cruzada e gerar CTL contra as células tumorais. Os tumores causados por vírus oncogênicos podem ser prevenidos pela vacinação contra esses vírus. Duas dessas vacinas estão provando ser efetivas contra o vírus da hepatite B (a causa de uma forma comum de câncer de fígado) e o papilomavírus humano (a causa de câncer cervical).

A percepção de que os tumores ativam os mecanismos reguladores que suprimem as respostas imunológicas levou a recentes abordagens promissoras, e a um novo paradigma na imunoterapia tumoral. O princípio desta estratégia é impulsionar as respostas imunológicas do hospedeiro contra os tumores ao bloquear os sinais inibitórios normais para os linfócitos, removendo, assim, os

freios na resposta imunológica. Um anticorpo contra CTLA-4 agora é aprovado para o tratamento de melanoma, e ensaios clínicos de anticorpos que bloqueiam o PD-1 mostraram uma eficácia impressionante em uma grande variedade de cânceres. Previsivelmente, os pacientes tratados com esses anticorpos, sobretudo o anti-CTLA-4, desenvolvem manifestações de autoimunidade, porque essa função fisiológica dos receptores inibitórios é manter a tolerância aos antígenos próprios (Cap. 9).

Outras formas de impulsionar as respostas imunológicas antitumorais incluem tratar os pacientes com citocinas que promovem a ativação linfocitária. A primeira citocina a ser usada dessa maneira foi a interleucina-2 (IL-2), mas seu uso clínico é limitado pelos graves efeitos tóxicos com as altas doses que são necessárias para estimular as respostas de células T antitumorais. A IL-2 também aumenta os números e as funções das células T reguladoras, que podem interferir na imunidade antitumoral. Muitas outras citocinas foram tentadas como terapia sistêmica ou de administração local onde se encontram os tumores, com a maioria dos resultados inexpressivos até agora.

Respostas imunológicas contra transplantes

De tentativas iniciais para substituir os tecidos danificados pelo transplante de tecido, foi notado que os indivíduos rejeitam os enxertos de outros indivíduos. A rejeição resulta de reações inflamatórias que lesam os tecidos transplantados. Estudos desde as décadas de 1940 e 1950 estabeleceram que a rejeição do enxerto é mediada pelo sistema imunológico adquirido, porque mostra especificidade e memória e é dependente dos linfócitos (Fig. 10-6). Muito do conhecimento acerca da imunologia dos transplantes veio de estudos com linhagens seletivas de roedores, particularmente camundongos. Todos os membros de uma linhagem seletiva são geneticamente idênticos uns aos outros e diferentes de membros de outras linhagens. Os primeiros experimentos mostraram que os enxertos entre os membros de uma cepa consanguínea são aceitos e os enxertos de uma cepa para outros são rejeitados, estabelecendo firmemente a rejeição como um processo controlado pelos genes animais. Os últimos experimentos definiram a natureza dos genes que são responsáveis pela rejeição do enxerto, e mostraram que os produtos desses genes são expressos em todos os tecidos.

Evidência	Conclusão
Exposição anterior às moléculas de MHC do doador leva à aceleração da rejeição ao enxerto	A rejeição ao enxerto mostra memória e especificidade, duas características cardinais da imunidade adaptativa
A capacidade de rejeitar rapidamente um enxerto pode ser transferida para indivíduos virgens por linfócitos de indivíduos sensibilizados	A rejeição ao enxerto é mediada por linfócitos
A depleção ou a inativação dos linfócitos T por fármacos ou anticorpos resulta em redução na rejeição do enxerto	A rejeição ao enxerto pode ser mediada por linfócitos T

FIGURA 10-6 Evidências indicando que a rejeição de transplantes teciduais é uma reação imunológica.

Evidências experimentais e clínicas indicam que a rejeição de enxertos é uma reação de adaptação do sistema imunológico. MHC, Complexo principal de histocompatibilidade.

Como mencionamos no [Capítulo 3](#), os genes que contribuem com a maior parte da rejeição dos enxertos trocados entre camundongos de diferentes cepas consanguíneas foram chamados de genes do **complexo principal da histocompatibilidade (MHC)**. A linguagem da imunologia dos transplantes evoluiu com os estudos experimentais. O indivíduo que fornece o enxerto é chamado de **doador**, e o indivíduo no qual o enxerto é colocado é o **receptor** ou **hospedeiro**. Os animais que são idênticos uns aos outros (e os enxertos trocados entre esses animais) são denominados **singênicos**; animais (e enxertos) de uma espécie que difere de outros animais da mesma espécie são denominados **alogênicos**; e animais (e enxertos) de diferentes espécies são **xenogênicos**. Enxertos alogênicos e xenogênicos, também chamados de **aloenxertos** e **xenoenxertos**, são sempre rejeitados por um receptor com um sistema imunológico normal. Os antígenos que servem como alvos de rejeição são chamados aloantígenos e xenoantígenos, e os anticorpos e células T que reagem contra esses antígenos são denominados alorreativos e xenorreativos, respectivamente. No cenário clínico, os transplantes são trocados entre indivíduos alogênicos, que são membros de uma espécie selecionada que difere de outra (exceto, para gêmeos idênticos). A maior parte da nossa discussão está centrada nas respostas imunológicas aos aloenxertos.

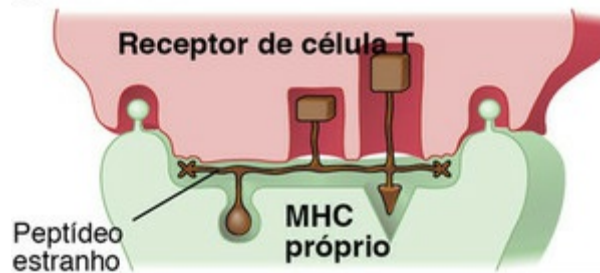
Antígenos de Transplante

Os antígenos de aloenxertos que servem como os alvos principais de rejeição são **proteínas codificadas no MHC**. Genes e moléculas do MHC estão presentes em todos os mamíferos; o MHC humano é o **complexo antígeno leucocitário humano (HLA)**. Cerca de 20 anos após a descoberta do MHC mostrou-se que a função fisiológica das moléculas do MHC é apresentar antígenos peptídeos para o reconhecimento pelos linfócitos T ([Cap. 3](#)). Recorde-se que toda pessoa expressa

seis alelos do MHC classe I (um alelo de HLA-A, B e C de cada genitor) e no mínimo seis alelos do MHC classe II (um alelo de HLA-DQ e DP e um ou dois de HLA-DR de cada genitor e algumas combinações desses). Os genes do MHC são altamente polimórficos, com mais de 5.000 alelos HLA entre os humanos, incluindo cerca de 1.800 alelos HLA-A, 2.500 alelos HLA-B e 1.000 alelos DR. Como esses alelos podem ser herdados e expressos em praticamente qualquer combinação, cada indivíduo pode expressar algumas proteínas do MHC que se diferenciam daqueles outros indivíduos e que se manifestam como estranhas ao sistema imunológico de outro indivíduo, exceto no caso de gêmeos idênticos.

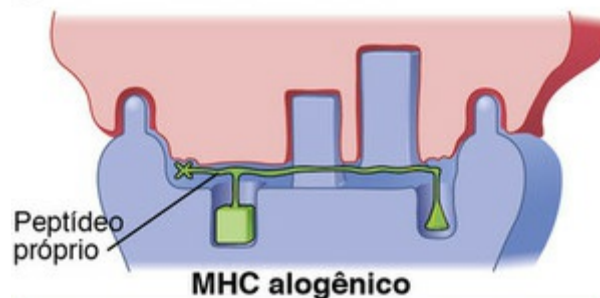
A resposta aos antígenos de MHC em células de outros indivíduos é uma das respostas imunes mais fortes conhecidas. Os receptores da célula T (TCR do inglês, *T cell receptors*) para antígenos evoluíram para reconhecer moléculas de MHC, que são essenciais para a sobrevivência de células vizinhas aos microrganismos infecciosos. Lembre-se de que como resultado da seleção positiva das células T em desenvolvimento no timo, as células T maduras que têm alguma afinidade pelas moléculas do MHC próprio vão sobreviver, e muitas delas terão alta afinidade para o MHC próprio, expondo peptídeos estranhos. Moléculas alogênicas do MHC contendo peptídeos derivados de células alogênicas assemelham-se a moléculas do MHC próprio mais peptídeos estranhos ligados (Fig. 10-7). Portanto, o reconhecimento de moléculas alogênicas do MHC em aloenxertos é um exemplo de uma reação cruzada imunológica. Muitos clones de células T específicos para diferentes peptídeos estranhos ligados à mesma molécula do MHC próprio podem ter reação cruzada com qualquer molécula alogênica do MHC, contanto que a molécula alogênica do MHC assemelhe-se a complexos de MHC próprio mais peptídeos estranhos. Como resultado, muitas células T restritas ao MHC próprio específicas para diferentes antígenos de peptídeos podem reconhecer qualquer molécula alogênica do MHC. Da mesma forma, o processo de seleção negativa no timo elimina células que reconhecem fortemente o MHC próprio, mas não há mecanismo para eliminar seletivamente as células T cujos TCR têm alta afinidade por moléculas de MHC alogênicas, porque elas nunca estão presentes no timo. Além disso, uma simples célula alogênica do enxerto irá expressar milhares de moléculas de MHC, cada uma das quais pode ser reconhecida como estranha por células T do receptor. Em contraste, no caso de uma célula infectada somente uma pequena fração das moléculas do MHC próprio na superfície celular irá carregar peptídeos microbianos estranhos reconhecidos pelas células T do hospedeiro. O resultado líquido dessas características de alorreconhecimento é que tanto quanto 0,1% a 1% de todas as células T em um indivíduo normal pode reagir contra uma molécula alogênica do MHC, muito mais do que 1 em 10^5 ou 10^6 células T que reconhecem qualquer antígeno microbiano.

(A) Normal



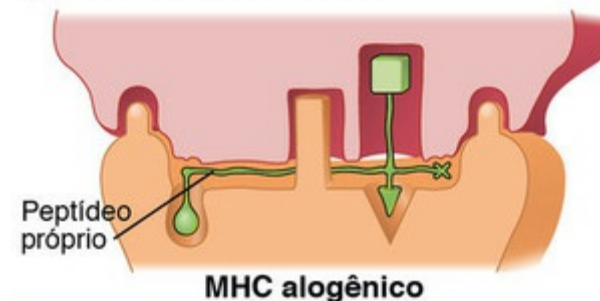
Molécula de MHC própria apresenta o peptídeo estranho à célula T selecionada para reconhecer o complexo MHC próprio-peptídeo estranho

(B) Alorreconhecimento



A célula T restrita ao MHC próprio reconhece a molécula alogênica do MHC cuja estrutura se assemelha ao complexo MHC próprio-peptídeo estranho

(C) Alorreconhecimento



A célula T restrita ao MHC próprio reconhece a estrutura formada tanto pela molécula de MHC alogênica quanto pelo peptídeo ligado

FIGURA 10-7 Reconhecimento de moléculas alogênicas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) pelos linfócitos T. O reconhecimento de moléculas alogênicas do MHC pode ser visto como uma reação cruzada em que uma célula T específica para um complexo peptídeo estranho-molécula do MHC próprio **(A)** também reconhece uma molécula alogênica do MHC cuja estrutura se assemelha à do complexo peptídeo estranho-molécula do MHC próprio **(B e C)**. Peptídeos derivados do enxerto (denominados “peptídeos do doador”) podem não contribuir para o alorreconhecimento **(B)**, ou podem ser parte do complexo que as células T enxergam **(C)**. O tipo de reconhecimento de célula T descrito em **B e C** é chamado de alorreconhecimento direto.

Embora as proteínas do MHC sejam os principais antígenos que estimulam a rejeição do enxerto, outras proteínas polimórficas também podem ter um papel

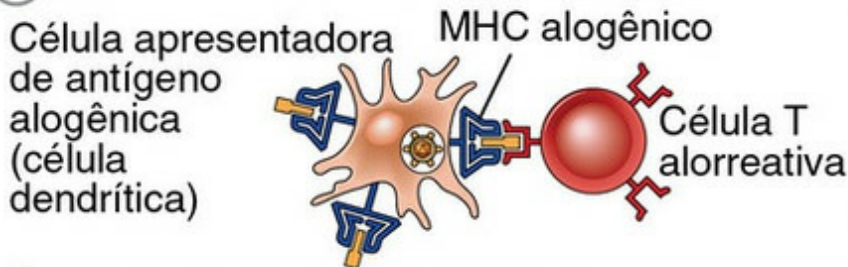
na rejeição. Antígenos não MHC que induzem a rejeição do enxerto são chamados de antígenos de histocompatibilidade secundária, e a maioria deles é de formas alélicas de proteínas celulares normais que parecem diferir entre doador e receptor. As reações de rejeição que os antígenos de histocompatibilidade secundária provocam não são geralmente tão fortes quanto as reações contra proteínas do MHC estranhas. Duas situações clínicas em que os antígenos secundários são alvos importantes de rejeição são a transfusão de sangue e o transplante de célula-tronco hematopoiética, discutidos a seguir.

Indução de Respostas Imunológicas contra Transplantes

A indução de respostas imunológicas mediadas por células T contra tecidos transplantados tem a mesma barreira que as respostas contra tumores: em virtude de um enxerto poder conter muitos tipos celulares, com frequência incluindo células epiteliais e do tecido conjuntivo, como o sistema imunológico pode reconhecer e reagir contra todas essas células? A resposta é que células T no receptor podem reconhecer de diferentes maneiras aloantígenos do doador nos enxertos, dependendo de quais células no enxerto estão exibindo esses aloantígenos.

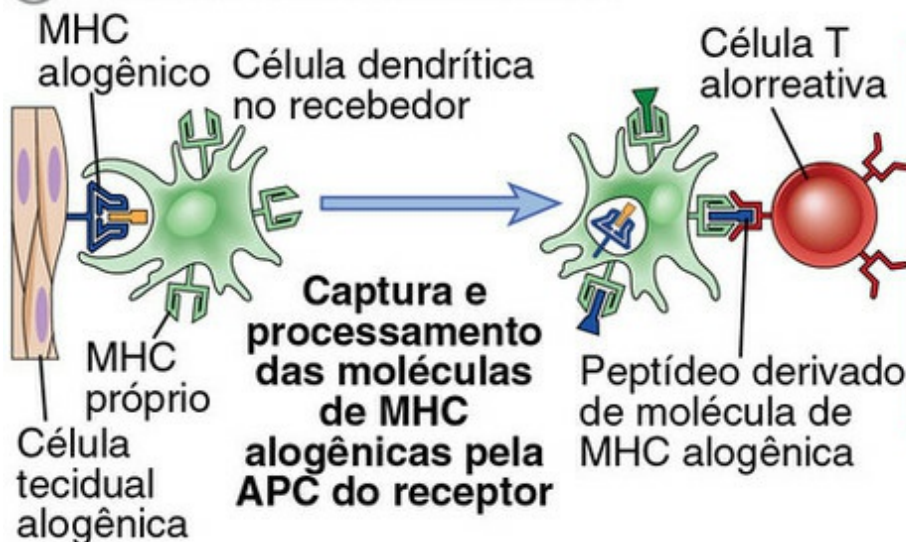
Células T podem reconhecer as moléculas alogênicas do MHC no enxerto exibidas por células dendríticas do doador no enxerto ou aloantígenos do enxerto podem ser processados e apresentados pelas células dendríticas do hospedeiro (Fig. 10-8). Muitos tecidos contêm células dendríticas, e quando os tecidos são transplantados, as células dendríticas são transportadas para os receptores de enxerto. Quando as células T no receptor reconhecem as moléculas alogênicas do MHC do doador nas células dendríticas do enxerto, as células T são ativadas; esse processo é chamado **reconhecimento direto** (ou apresentação direta). O reconhecimento direto estimula o desenvolvimento de células T alorreativas (p. ex., CTL) que reconhecem e atacam as células do enxerto.

A Alorreconhecimento direto



Célula T reconhece a molécula alogênica do MHC não processada nas APC do enxerto

B Alorreconhecimento indireto



Célula T reconhece peptídeo processado de molécula alogênica do MHC ligada à molécula do MHC próprio, na APC do hospedeiro

FIGURA 10-8 Reconhecimento direto e indireto de aloantígenos.

A, Reconhecimento direto do aloantígeno ocorre quando células T se ligam diretamente a moléculas alogênicas intactas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em células apresentadoras de antígenos (APC) em um enxerto, como ilustrado na [Figura 10-7](#). **B**, Reconhecimento indireto do aloantígeno ocorre quando moléculas alogênicas do MHC de células do enxerto são capturadas e processadas por APC receptoras, e fragmentos de peptídeo das moléculas alogênicas do MHC são apresentados por moléculas do MHC (próprio) do receptor. As APC receptoras podem também processar e apresentar outras proteínas do enxerto, diferentes das moléculas alogênicas do MHC.

Os aloantígenos podem ser reconhecidos pelo receptor por uma via secundária, que é muito parecida com aquela para o reconhecimento de qualquer antígeno estranho. Se as células do enxerto (ou aloantígenos) são englobadas pelas células dendríticas do receptor, os aloantígenos do doador são processados e apresentados pelas moléculas do MHC próprio nas APC do receptor. Esse processo é chamado de **reconhecimento indireto** (ou apresentação indireta) e é similar à apresentação cruzada de antígenos tumorais discutida anteriormente. As células dendríticas que apresentam aloantígenos por vias direta ou indireta também fornecem coestimuladores e podem estimular células T auxiliares, assim como CTL alorreativos. No entanto, se os CTL alorreativos são induzidos por via indireta, eles são específicos para aloantígenos do doador exibidos por moléculas do MHC próprio nas APC do hospedeiro, e não podem reconhecer e eliminar as células no enxerto (que, é claro, expressam as moléculas do MHC do doador). É possível que quando aloantígenos do enxerto sejam reconhecidos por via indireta,

a rejeição posterior do enxerto seja mediada principalmente por células T CD4⁺ alorreativas. Essas células T podem entrar no enxerto junto com as APC do hospedeiro, reconhecer antígenos do enxerto exibidos pelas APC e secretar citocinas que lesam o enxerto por uma reação inflamatória.

Não sabemos a importância relativa das vias direta e indireta do alorreconhecimento na rejeição de enxertos. A via direta pode ser mais importante para a rejeição aguda mediada por CTL, e a via indireta tem um papel maior na rejeição crônica, descrita posteriormente.

As respostas da célula T aos aloenxertos exigem coestimulação, mas o modo como os enxertos estimulam a expressão dos coestimuladores nas APC é incerto. Como ocorre com os tumores, as células do enxerto podem sofrer necrose, talvez no período de isquemia antes de o transplante ser feito, e as substâncias liberadas das células lesionadas e mortas ativam as APC pelos mecanismos imunológicos inatos. Como discutimos a seguir, bloquear a coestimulação é uma estratégia terapêutica para promover a sobrevida do enxerto.

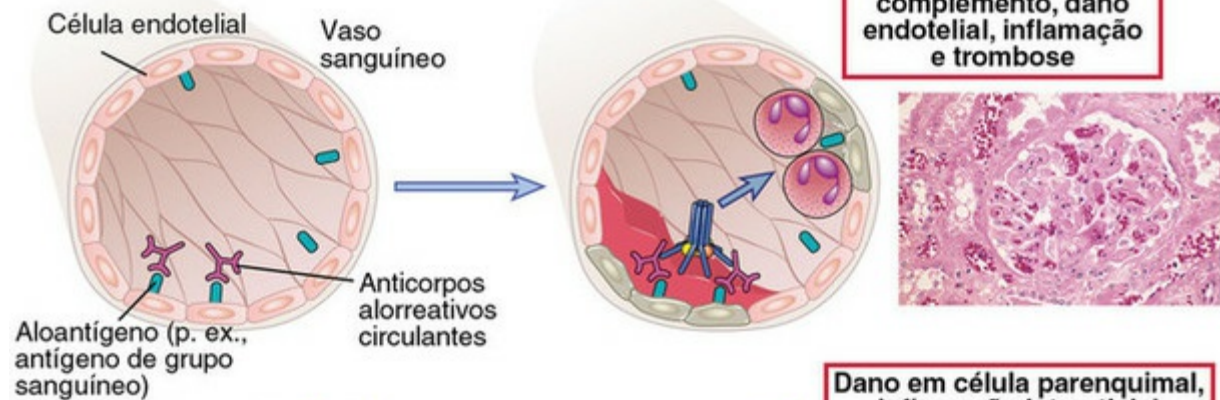
A **reação linfocítica mista** (MLR, do inglês, *mixed lymphocyte reaction*) é um modelo *in vitro* de reconhecimento de células T de aloantígenos. Nesse modelo, as células T de um indivíduo são cultivadas com leucócitos de outro indivíduo, e as respostas de células T são analisadas. A magnitude dessa resposta é proporcional à extensão das diferenças de MHC entre esses indivíduos, e é uma previsão superficial dos resultados das trocas de enxerto entre esses indivíduos.

Embora muito da ênfase da rejeição alográfica tenha sido creditado à participação das células T, também está claro que os aloanticorpos contribuem para a rejeição. A maioria desses anticorpos é de anticorpos de alta afinidade dependentes de célula T. A fim de produzir aloanticorpos, as células B do receptor reconhecem os aloantígenos do doador e, então, processam e apresentam peptídeos derivados desses antígenos para as células T auxiliares (que podem ter sido anteriormente ativadas pelas DC do receptor que apresentam o mesmo aloantígeno do doador), iniciando assim o processo de produção de anticorpo. Este é um bom exemplo de apresentação indireta de aloantígenos, nesse caso pelos linfócitos B.

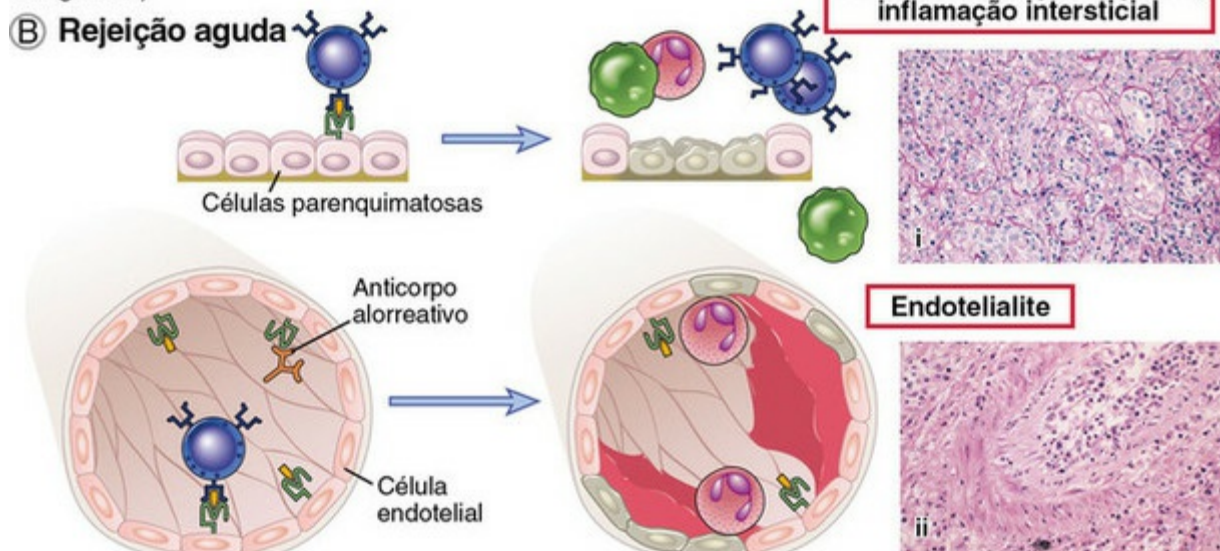
Mecanismos Imunológicos de Rejeição do Enxerto

A rejeição ao enxerto é classificada como **hiperaguda, aguda e crônica, com base em características clínicas e patológicas** (Fig. 10-9). Essa classificação histórica foi desenvolvida por clínicos e suportou o teste do tempo muito bem. Também ficou claro que cada tipo de rejeição é mediado por um tipo particular de resposta imunológica.

A Rejeição hiperaguda



B Rejeição aguda



C Rejeição crônica

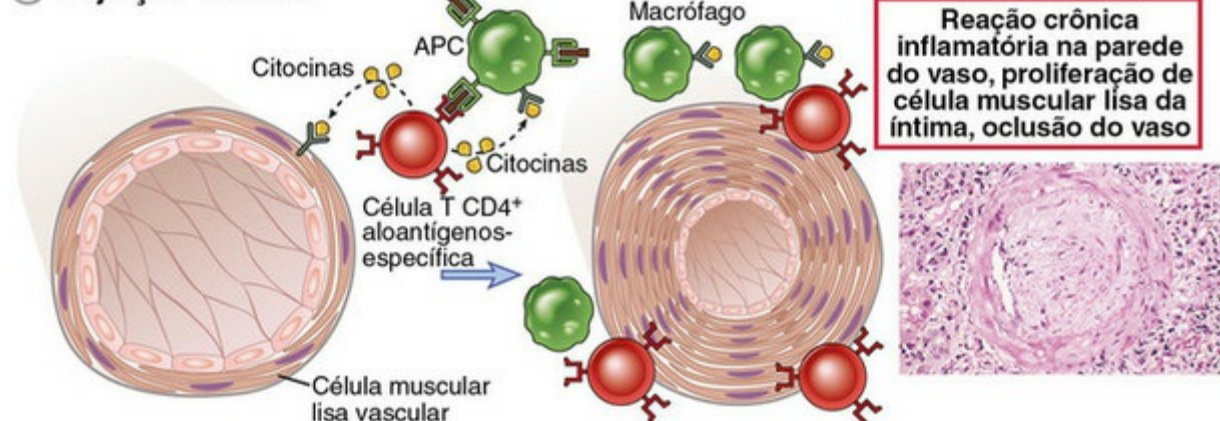


FIGURA 10-9 Mecanismos e histopatologia de rejeição do enxerto.

Uma aparência histológica representativa de cada tipo de rejeição é mostrada à direita. **A**, Na rejeição hiperaguda, anticorpos pré-formados reagem com aloantígenos no endotélio vascular do enxerto, ativam o complemento e desencadeiam trombose intravascular e necrose das paredes dos vasos. **B**, Na rejeição aguda, linfócitos T CD8⁺ reagem com aloantígenos nas células endoteliais e parenquimatosas do enxerto, ou os anticorpos reativos com as células endoteliais ocasionam lesão dessas células. A inflamação do endotélio é chamada de endotelialite. A histologia mostra rejeição celular aguda em i e humoral (mediada por anticorpos) em ii. **C**, Na rejeição crônica com arteriosclerose do enxerto, as células T reativas aos aloantígenos do enxerto podem produzir citocinas que induzem inflamação e proliferação de células musculares lisas da camada íntima, levando à oclusão luminal.

A **rejeição hiperaguda** ocorre minutos após o transplante e é caracterizada pela trombose de vasos do enxerto e necrose isquêmica. A rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos circulantes específicos para antígenos nas células endoteliais do enxerto, que estão presentes antes do transplante. Esses anticorpos pré-formados podem ser anticorpos IgM naturais específicos para antígenos de grupo sanguíneo, ou podem ser anticorpos específicos para moléculas de MHC alogênicas, que são induzidas pela exposição das células alogênicas devido a transfusões de sangue, gravidez ou transplante de órgão. Quase imediatamente após o transplante, os anticorpos se ligam a antígenos no endotélio vascular do enxerto, ativam o sistema do complemento e de coagulação e levam à lesão do endotélio e à formação de trombo. A rejeição hiperaguda não é um problema comum no transplante clínico, pois todo doador e receptor são testados para anticorpos contra as células de potenciais doadores. (O teste é chamado de prova cruzada.) Entretanto, a rejeição hiperaguda é a principal barreira ao xenotransplante, como será discutido adiante.

A **rejeição aguda** ocorre dias ou semanas após o transplante devido a uma resposta imunológica ativa do hospedeiro estimulada pelos aloantígenos no enxerto, e é a principal causa de falha precoce do enxerto. A rejeição aguda é mediada por células T e anticorpos específicos para os aloantígenos no enxerto. As células T podem ser CTL CD8⁺ que destroem diretamente as células do enxerto, ou células CD4⁺ que secretam citocinas e induzem a inflamação, que destrói o enxerto. As células T também podem reagir contra as células nos vasos do enxerto, levando ao dano vascular. Os anticorpos contribuem, sobretudo, para o componente vascular da rejeição aguda. A lesão mediada pelo anticorpo aos vasos do enxerto é provocada, principalmente, pela ativação do complemento pela via clássica. A terapia imunossupressora atual é planejada principalmente para evitar e reduzir a rejeição aguda ao bloquear a ativação das células T alorreativas.

A **rejeição crônica** é uma forma indolente de lesão do enxerto que ocorre por meses ou anos e leva à perda progressiva de função do enxerto. A rejeição crônica pode-se manifestar como fibrose ou estenose gradual dos vasos do enxerto, chamada arteriosclerose do enxerto. Em ambas as lesões, acredita-se que as culpadas sejam as células T, que reagem contra os aloantígenos do enxerto e secretam citocinas que estimulam a proliferação e as atividades de fibroblastos e células musculares lisas vasculares no enxerto. Os aloanticorpos também contribuem com a rejeição crônica. Embora os tratamentos para prevenir ou reduzir a rejeição aguda tenham melhorado pontualmente, a rejeição crônica é refratária à maioria dessas terapias e está tornando-se a principal causa de falha do enxerto.

Prevenção e Tratamento da Rejeição do Enxerto

A base da prevenção e do tratamento da rejeição de transplante de órgãos é a **imunossupressão, desenvolvida primeiramente para inibir a ativação de células T e funções efetoras** (Fig. 10-10). Uma das classes mais úteis de medicamentos

imunossupressores no transplante clínico são os inibidores de calcineurina, ciclosporina e tacrolimo (FK506), que agem bloqueando a calcineurina fosfatase da célula T. Essa calcineurina é necessária para ativar o fator de transcrição NFAT (fator nuclear de células T ativadas), e bloquear sua atividade inibe a transcrição dos genes de citocinas nas células T. O advento da ciclosporina como um fármaco clinicamente útil abriu uma nova era no transplante e permitiu os procedimentos de coração, fígado e pulmão. Outro medicamento muito usado é a rapamicina, que inibe a quinase chamada de mTOR, que é necessária para as respostas da célula T para os fatores de crescimento da citocina. Muitos outros agentes imunossupressores agora são utilizados de forma associada ou no lugar da calcineurina e dos inibidores mTOR (Fig. 10-10). Todos esses fármacos imunossupressores apresentam o problema da imunossupressão inespecífica (*i.e.*, os fármacos inibem respostas a mais de um enxerto). Portanto, os pacientes tratados com esses fármacos como parte de seu regime pós-transplante tornam-se suscetíveis a infecções, em particular infecções por germes intracelulares, e têm uma incidência aumentada de neoplasias, especialmente tumores causados por vírus oncogênicos.

Fármaco	Mecanismo de ação
Ciclosporina e tacrolimo	Bloqueia a produção de citocinas pela célula T através da inibição da calcineurina fosfatase, bloqueando então a ativação do fator de transcrição de NFAT
Mofetil micofenolato	Bloqueia a proliferação de linfócito pela inibição da síntese de nucleotídeo guanina nos linfócitos
Rapamicina	Bloqueia a proliferação de linfócito pela inibição da mTOR e da sinalização de IL-2
Corticosteroides	Reduzem a inflamação pelo efeito em múltiplos tipos de células
Globulina antitimócito	Liga-se a e depleta as células T, promovendo a fagocitose ou lise mediada pelo complemento (usada para tratar a rejeição aguda)
Anticorpo antirreceptor de IL-2 (CD25)	Inibe a proliferação de célula T pelo bloqueio da ligação de IL-2; pode também opsonizar e ajudar a eliminar células T ativadas expressando IL-2R
CTLA4-Ig (belatacept)	Inibe a ativação de células T pelo bloqueio da ligação do coestimulador B7 ao receptor CD28 da célula T
Anti-CD52 (alemtuzumab)	Esgota linfócitos através de lise mediada pelo complemento

FIGURA 10-10 Tratamentos para a rejeição ao enxerto.

A tabela lista os agentes utilizados para tratar a rejeição dos enxertos do órgão e seus mecanismos de ação. Como a ciclosporina, o tacrolimo (FK506) é um inibidor da calcineurina, mas não é usado amplamente. CTLA-4-Ig, proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico e imunoglobulina (proteína de fusão); IL, interleucina; NFAT, fator nuclear de células T ativadas.

O casamento de alelos HLA do doador e do receptor por tipagem tecidual teve um importante papel na minimização da rejeição ao enxerto antes de a ciclosporina se tornar disponível para uso clínico. Embora a combinação do MHC seja essencial para o sucesso do transplante de alguns tipos de tecido (p. ex., enxertos alogênicos da medula óssea) e melhore a sobrevida de outros tipos de enxertos orgânicos (p. ex., aloenxertos renais), a imunossupressão moderna é tão

eficaz que a combinação do HLA não é considerada necessária para muitos tipos de transplantes de órgãos (p. ex., coração), sobretudo porque o número de doadores é limitado e os receptores muitas vezes estão muito doentes para aguardar a disponibilidade de órgãos bem combinados.

O objetivo de longo prazo dos imunologistas de transplante é induzir tolerância imunológica especificamente para aloantígenos de enxerto. Caso isso seja conseguido, será possível a aceitação de enxertos sem interrupção de outras respostas imunológicas no hospedeiro. As tentativas experimentais e clínicas para induzir a tolerância específica do enxerto estão em andamento.

Um problema principal no transplante é a falta de doadores de órgãos adequados. O **xenotransplante** é uma solução possível para esse problema. Estudos experimentais mostram que a rejeição hiperaguda é uma causa frequente da perda do xenotransplante. A razão para a alta incidência de rejeição hiperaguda de xenoenxertos é que os indivíduos contêm anticorpos que reagem com células de outras espécies, e as células do xenoenxerto não têm proteínas reguladoras que possam inibir a ativação do complemento humano. Esses anticorpos, como anticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos, são chamados de anticorpos naturais, porque sua produção não requer exposição prévia aos xenoantígenos. Supõe-se que esses anticorpos sejam produzidos contra bactérias que habitam normalmente o intestino, e os anticorpos sofrem reação cruzada com células de outras espécies. Os xenoenxertos estão também sujeitos à reação aguda muito mais do que os aloenxertos. Tentativas para modificar geneticamente tecidos xenogênicos estão em curso, nas formas que reduzem a rejeição por receptores de outras espécies.

Transplante das Células Sanguíneas e Células-tronco Hematopoéticas

O transplante de células sanguíneas é denominado **transfusão**, e é a forma mais antiga de transplante na medicina clínica. A principal barreira à transfusão é a presença de **antígenos** estranhos **de grupo sanguíneo**, os protótipos dos quais são os antígenos ABO (Fig. 10-11). Esses antígenos são expressos nas células sanguíneas, endoteliais e muitos outros tipos celulares. Os antígenos ABO são carboidratos nas glicoproteínas ou nos glicosfingolipídios da membrana; eles contêm um glicano do núcleo que pode ter um açúcar terminal adicional. Os antígenos A e B do grupo sanguíneo têm açúcares terminais diferentes (N-acetilgalactosamina e galactose, respectivamente); os indivíduos AB expressam ambos os açúcares terminais nas moléculas glicolípídicas diferentes; e os indivíduos com grupo sanguíneo O expressam o glicano-núcleo, mas nenhum dos açúcares terminais. Os indivíduos que expressam um antígeno do grupo sanguíneo são tolerantes daquele antígeno, mas têm anticorpos contra os outros; os indivíduos do grupo O produzem ambos os anticorpos, anti-A e anti-B. Esses anticorpos são produzidos contra antígenos similares expressos pelos microrganismos intestinais e que reagem de forma cruzada com antígenos do

grupo sanguíneo ABO. Os anticorpos pré-formados reagem contra células sanguíneas transfundidas que expressam seus antígenos-alvo, e o resultado pode ser uma **reação transfusional** grave. Esse problema é evitado pelo casamento do sangue de doadores e receptores, um procedimento padrão em medicina. Como os antígenos de grupos sanguíneos são açúcares, eles não ocasionam respostas das células T. Outros antígenos de grupos sanguíneos, diferentes dos ABO, também estão envolvidos nas reações transfusionais, e estas são muito menos graves. Um exemplo importante é o antígeno Rh, que é uma proteína da membrana da hemácia que pode ser alvo dos anticorpos maternos, podendo atacar um feto em desenvolvimento quando o feto expressa o Rh paterno e a mãe não possui a proteína.

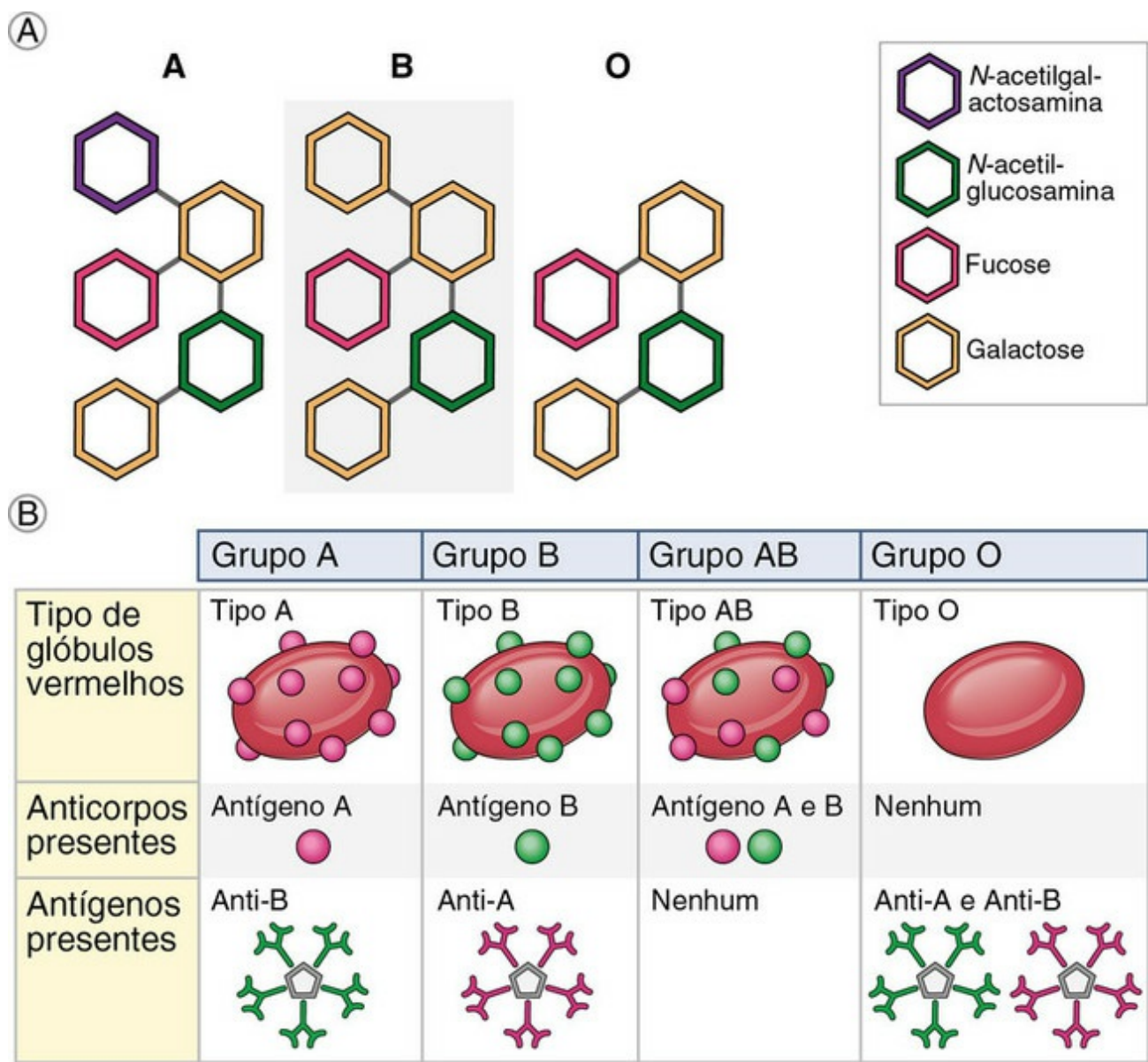


FIGURA 10-11 Antígenos de grupos sanguíneos ABO.
A, Estrutura química dos antígenos ABO. **B**, A tabela mostra os antígenos e os anticorpos presentes nas pessoas com os principais grupos sanguíneos ABO.

O **transplante de células-tronco hematopoéticas** está sendo usado cada vez mais para corrigir defeitos hematopoiéticos, para restaurar células de medula

óssea que foram lesadas por radioterapia e quimioterapia para o câncer e para tratar leucemias. Tanto as células da medula óssea ou, com mais frequência, as células-tronco hematopoiéticas mobilizadas no sangue de um doador são injetadas na circulação de um receptor, e as células se dirigem para a medula. O transplante das células-tronco hematopoiéticas apresenta muitos problemas especiais. Antes do transplante, uma parte da medula óssea do receptor deve ser destruída para criar espaço para receber as células-tronco transplantadas, e essa depleção da medula do receptor inevitavelmente provoca deficiência das células sanguíneas, incluindo as células imunes. O sistema imunológico reage muito intensamente contra células-tronco hematopoiéticas alogênicas, de maneira que o transplante bem-sucedido requer o casamento cuidadoso do HLA do doador com o do receptor. Caso células T alogênicas maduras sejam transplantadas com células de medula, essas células T maduras podem atacar os tecidos receptores, resultando numa reação clínica grave chamada **doença do enxerto *versus* hospedeiro**. Desde que a combinação de HLA sempre é feita para esses transplantes, essa reação é possivelmente direcionada para os antígenos de histocompatibilidade secundária. A mesma reação é explorada para eliminar as células da leucemia, e o transplante de células-tronco hematopoiéticas agora é comumente usado para tratar leucemias resistentes à quimioterapia. As células NK no inóculo da medula também podem contribuir para a destruição das células da leucemia.

Até mesmo nos casos em que o enxerto é bem-sucedido, os receptores estão frequentemente imunodeficientes de forma grave, enquanto seus sistemas imunológicos estão sendo reconstituídos. Apesar desses problemas, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma terapia bem-sucedida para uma ampla variedade de doenças que afeta os sistemas hematopoiético e linfóide.

Tolerância Materna aos Tecidos Fetais

Durante a gestação, o feto expressa aloantígenos codificados por genes herdados do pai, porém o feto não é imunologicamente rejeitado pela mãe. Houve um grande interesse em tentar entender os mecanismos responsáveis pela aceitação imunológica do feto, e o porquê desses mecanismos chegarem a falhar, resultando nas falhas da gestação. Está claro que a anatomia do trofoblasto e da placenta desempenha um papel fundamental na tolerância ao feto, porque os animais que não reagem contra os antígenos paternos do MHC no feto imediatamente rejeitam os tecidos paternos colocados nos outros locais. A placenta pode ser um tecido que não permite que as células T entrem no feto ou que suprima ativamente as respostas imunológicas pela ação das células T reguladoras abundantes ou moléculas imunossupressoras. O trofoblasto materno expressa baixos níveis das moléculas do MHC classe I convencionais, que podem prevenir as respostas imunes mediadas pela célula T CD8⁺, e também expressa as moléculas do MHC classe I atípicas, que possivelmente previnem o reconhecimento e o ataque da célula NK materna. Todos esses mecanismos foram

demonstrados nos animais experimentais, mas ainda não se sabe qual desses está envolvido na tolerância materna do feto nos humanos.

Resumo

- ✳ Uma função fisiológica do sistema imunológico é a erradicação de tumores e a prevenção do seu crescimento.
- ✳ Os antígenos tumorais podem ser produtos de oncogenes ou genes supressores de tumores, proteínas celulares modificadas que não contribuem com o fenótipo maligno, moléculas estruturalmente normais expressas de maneira aberrante ou excessiva e produtos de vírus oncogênicos.
- ✳ A rejeição tumoral é mediada principalmente por CTL que reconhecem peptídeos derivados de antígenos tumorais. A indução de respostas de CTL contra antígenos tumorais com frequência envolve a incorporação de células tumorais ou de seus antígenos por células dendríticas e a apresentação de antígenos para células T.
- ✳ Tumores podem-se esquivar de respostas imunológicas por perda da expressão de seus antígenos, interrupção da expressão de moléculas do MHC ou moléculas envolvidas no processamento de antígenos, expressando ligantes para os receptores inibidores da célula T e induzindo as células T reguladoras ou a secreção de citocinas que suprimem as respostas imunológicas.
- ✳ A imunoterapia para o câncer visa melhorar a imunidade antitumoral pelo fornecimento passivo de efetores imunológicos a pacientes ou por catalisação ativa dos próprios efetores do hospedeiro. As abordagens para o impulsionamento ativo incluem a vacinação com antígenos tumorais ou com células dendríticas pulsadas por antígenos tumorais, e o tratamento de pacientes com câncer com anticorpos que bloqueiam os receptores inibidores da célula T.
- ✳ Transplantes teciduais são rejeitados pelo sistema imunológico, e os principais determinantes de rejeição são as moléculas do MHC.
- ✳ Os antígenos de aloenxertos que são reconhecidos pelas células T são moléculas alogênicas do MHC que se assemelham a moléculas do MHC próprio carregadas de peptídeos que as células T são selecionadas para reconhecer. Antígenos do enxerto são apresentados diretamente às células T receptoras, ou os antígenos do enxerto são tomados e apresentados pelas APC hospedeiras.
- ✳ Enxertos podem ser rejeitados por diferentes mecanismos. A rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos pré-formados para os antígenos do grupo sanguíneo ou moléculas do HLA, que causam lesão endotelial e trombose dos vasos sanguíneos no enxerto. A rejeição aguda é mediada por células T, que lesam células do enxerto ou endotélio, ou por anticorpos que se ligam ao endotélio. A rejeição crônica é causada por células T que produzem

citocinas estimuladoras do crescimento de células musculares lisas vasculares e fibroblastos teciduais.

- ✱ O tratamento para a rejeição do enxerto é desenvolvido para suprimir respostas de células T e inflamação. A base do tratamento são os medicamentos imunossupressores, incluindo corticosteroides e ciclosporina; no momento, muitos outros agentes estão em uso clínico.
- ✱ Os transplantes de células-tronco hematopoiéticas provocam fortes reações de rejeição, trazendo o risco de doença do enxerto *versus* hospedeiro, e frequentemente levam à imunodeficiência temporária em receptores.
- ✱ O feto mamífero expressa os antígenos derivados do pai que são alogênicos à mãe gestante, porém o feto não é rejeitado em consequência dos diversos mecanismos imunossupressores locais intrínsecos à placenta.

Perguntas de revisão

1. Quais são os principais tipos de antígenos tumorais contra os quais o sistema imunológico reage?
2. O que evidencia a rejeição tumoral como um fenômeno imunológico?
3. Como as células T CD8⁺ virgens reconhecem antígenos tumorais e como essas células são ativadas para diferenciação em CTL efetores?
4. Quais são alguns dos mecanismos pelos quais os tumores se esquivam da resposta imunológica?
5. Quais são algumas das estratégias para melhorar a resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos tumorais?
6. Por que células T normais, que reconhecem antígenos peptídeos estranhos ligados a moléculas do MHC próprio, reagem fortemente contra moléculas alogênicas do MHC de um enxerto?
7. Quais são os principais mecanismos de rejeição de aloenxertos?
8. Qual é a possibilidade da rejeição do enxerto reduzida no transplante clínico?
9. Quais são alguns dos problemas associados ao transplante de células da medula óssea?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Hipersensibilidade

Distúrbios Causados por Respostas Imunes

TIPOS DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Ativação de Células T_H2 e Produção de Anticorpos IgE

Ativação de Mastócitos e Secreção de Mediadores

Síndromes Clínicas e Tratamento

DOENÇAS CAUSADAS POR ANTICORPOS E COMPLEXOS ANTÍGENO-ANTICORPO

Etiologia das Doenças Mediadas por Anticorpos

Mecanismos de Lesão Tecidual e Doença

Síndromes Clínicas e Tratamento

DOENÇAS CAUSADAS POR LINFÓCITOS T

Etiologia das Doenças Mediadas por Células T

Mecanismos de Lesão Tecidual

Síndromes Clínicas e Tratamento

RESUMO

O conceito de que o sistema imune é necessário para defender o hospedeiro contra infecções foi enfatizado neste livro. No entanto, as próprias respostas imunes são capazes de causar lesão tecidual e doença. As reações imunes prejudiciais ou patológicas são chamadas de **reações de hipersensibilidade**. Uma resposta imune a um antígeno pode resultar em sensibilidade à provocação com aquele antígeno e, portanto, a hipersensibilidade é um reflexo de respostas imunes excessivas ou aberrantes. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer em duas situações. Primeiramente, as respostas a antígenos estranhos (microrganismos e antígenos ambientais não infecciosos) podem ser desreguladas ou descontroladas, resultando em lesão tecidual. Em segundo lugar, as respostas imunes podem ser direcionadas contra os antígenos próprios (autólogos), como resultado da falha de autotolerância ([Cap. 9](#)). Respostas contra os antígenos próprios são denominadas **autoimunidade**, e os distúrbios de

hipersensibilidade causados por elas são denominados **doenças autoimunes**.

Este capítulo descreve os aspectos importantes das reações de hipersensibilidade e das doenças resultantes, enfatizando sua patogênese. Suas características clinicopatológicas são descritas brevemente e podem ser encontradas em outros livros didáticos de medicina. As seguintes questões são tratadas:

- Quais são os mecanismos dos diferentes tipos de reações de hipersensibilidade?
- Quais são as principais características clínicas e patológicas das doenças causadas por essas reações, e quais são os princípios básicos do tratamento das doenças de hipersensibilidade?

Tipos de reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são classificadas com base no principal mecanismo imunológico responsável pela lesão tecidual e pela doença (Fig. 11-1). Preferimos as atribuições descritivas mais informativas aos termos numéricos; assim, esses descritores serão usados neste capítulo. A hipersensibilidade imediata, ou hipersensibilidade tipo I, é um tipo de reação patológica causada pela liberação de mediadores de mastócitos. Essa reação é muitas vezes desencadeada pela produção de anticorpo imunoglobulina E (IgE) contra antígenos ambientais e ligação da IgE aos mastócitos em diversos tecidos. Anticorpos que não a IgE podem causar doenças de duas maneiras. Anticorpos direcionados contra antígenos celulares ou teciduais podem danificar essas células ou tecidos ou podem prejudicar sua função. Diz-se que essas doenças são mediadas por anticorpos e representam a hipersensibilidade tipo II. Às vezes, anticorpos contra antígenos solúveis podem formar complexos com os antígenos, e os complexos imunes podem-se depositar nos vasos sanguíneos em vários tecidos e causar inflamação e lesão tecidual. Tais doenças são denominadas doenças de complexo imune e representam a hipersensibilidade tipo III. Finalmente, algumas doenças resultam das reações dos linfócitos T, geralmente contra antígenos próprios nos tecidos. Essas doenças mediadas pelas células T são denominadas hipersensibilidade tipo IV.

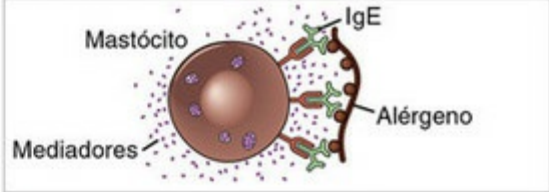
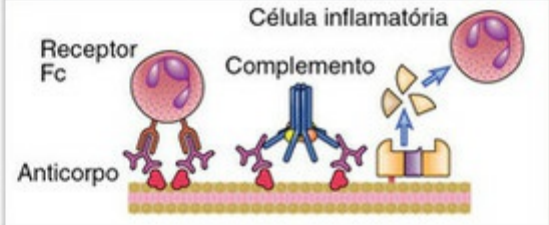
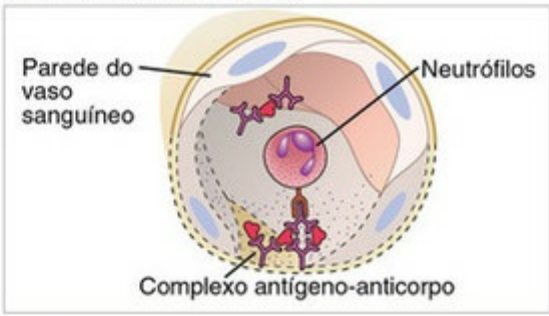
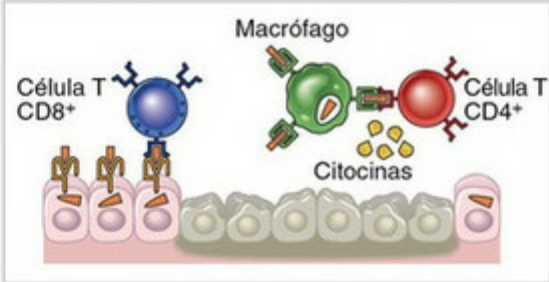
Tipo de hipersensibilidade	Mecanismos imunes patológicos	Mecanismos de lesão tecidual e doença
Hipersensibilidade imediata (Tipo I)	Células T_H2, Anticorpo IgE, mastócitos, eosinófilos 	Mediadores derivados de mastócitos (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas) Inflamação mediada por citocina (eosinófilos, neutrófilos)
Doenças mediadas por anticorpos (Tipo II)	Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou matriz extracelular 	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados por complemento e receptor Fc (neutrófilos e macrófagos) Oponização e fagocitose de células Anormalidades em função celular, p. ex., sinalização de receptor de hormônio
Doenças mediadas pelo complexo imune (Tipo III)	Complexos imunes de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG depositados na membrana basal vascular 	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados por complemento e receptor de Fc
Doenças mediadas por célula T (Tipo IV)	1. Células T $CD4^+$ (inflamação mediada por citocina) 2. CTL $CD8^+$ (citólise mediada por célula T) 	1. Ativação de macrófagos, inflamação mediada por citocina 2. Lise direta de célula-alvo, inflamação mediada por citocina

FIGURA 11-1 Tipos de reações de hipersensibilidade.

Nos quatro principais tipos de reações de hipersensibilidade, diferentes mecanismos efetores imunes causam lesão tecidual e doença. CTL, linfócitos T citotóxicos; Ig, imunoglobulina.

Esse esquema de classificação é útil por distinguir os mecanismos da lesão tecidual imune. Em muitas doenças imunológicas humanas, porém, o dano pode resultar de uma combinação de reações mediadas por anticorpos e de reações mediadas por células T; portanto, muitas vezes é difícil classificar essas doenças perfeitamente em um tipo de hipersensibilidade.

Hipersensibilidade imediata

A hipersensibilidade imediata trata-se de uma reação mediada pelo anticorpo IgE e por mastócitos a determinados antígenos, que causa um rápido vazamento vascular e secreções mucosas, geralmente acompanhados por inflamação. As reações hipersensibilidade imediata mediada pela IgE também são denominadas **alergia**, ou **atopia**, e diz-se que os indivíduos com uma forte propensão a desenvolver essas reações são atópicos. Tais reações podem afetar diversos tecidos, e apresentam uma gravidade variável em indivíduos diferentes. Os tipos comuns dessas reações incluem a febre do feno, alergias alimentares, asma brônquica e anafilaxia. As alergias são os distúrbios mais frequentes do sistema imunológico e estima-se que afete cerca de 20% da população; além disso, a incidência de doenças alérgicas tem aumentado em sociedades industrializadas.

A sequência de eventos no desenvolvimento das reações de hipersensibilidade imediata começa com a ativação de células T_H2 e produção de anticorpos IgE em resposta a um antígeno, com a ligação da IgE a receptores de Fc dos mastócitos e, então, com a subsequente exposição ao antígeno, ligação cruzada da IgE ligada pelo antígeno reintroduzido e liberação de mediadores dos mastócitos (Fig. 11-2). Alguns mediadores de mastócitos causam um rápido aumento na permeabilidade vascular e na contração do músculo liso, resultando em muitos dos sintomas dessas reações (Fig. 11-3). Essa reação vascular e do músculo liso pode ocorrer minutos após a reintrodução do antígeno em um indivíduo pré-sensibilizado – daí a designação **hipersensibilidade imediata**. Outros mediadores de mastócitos são citocinas que recrutam neutrófilos e eosinófilos ao local da reação durante muitas horas. Esse componente inflamatório da hipersensibilidade imediata é denominado **reação de fase tardia**, e é responsável principalmente pela lesão tecidual que resulta de ataques repetidos de hipersensibilidade imediata.

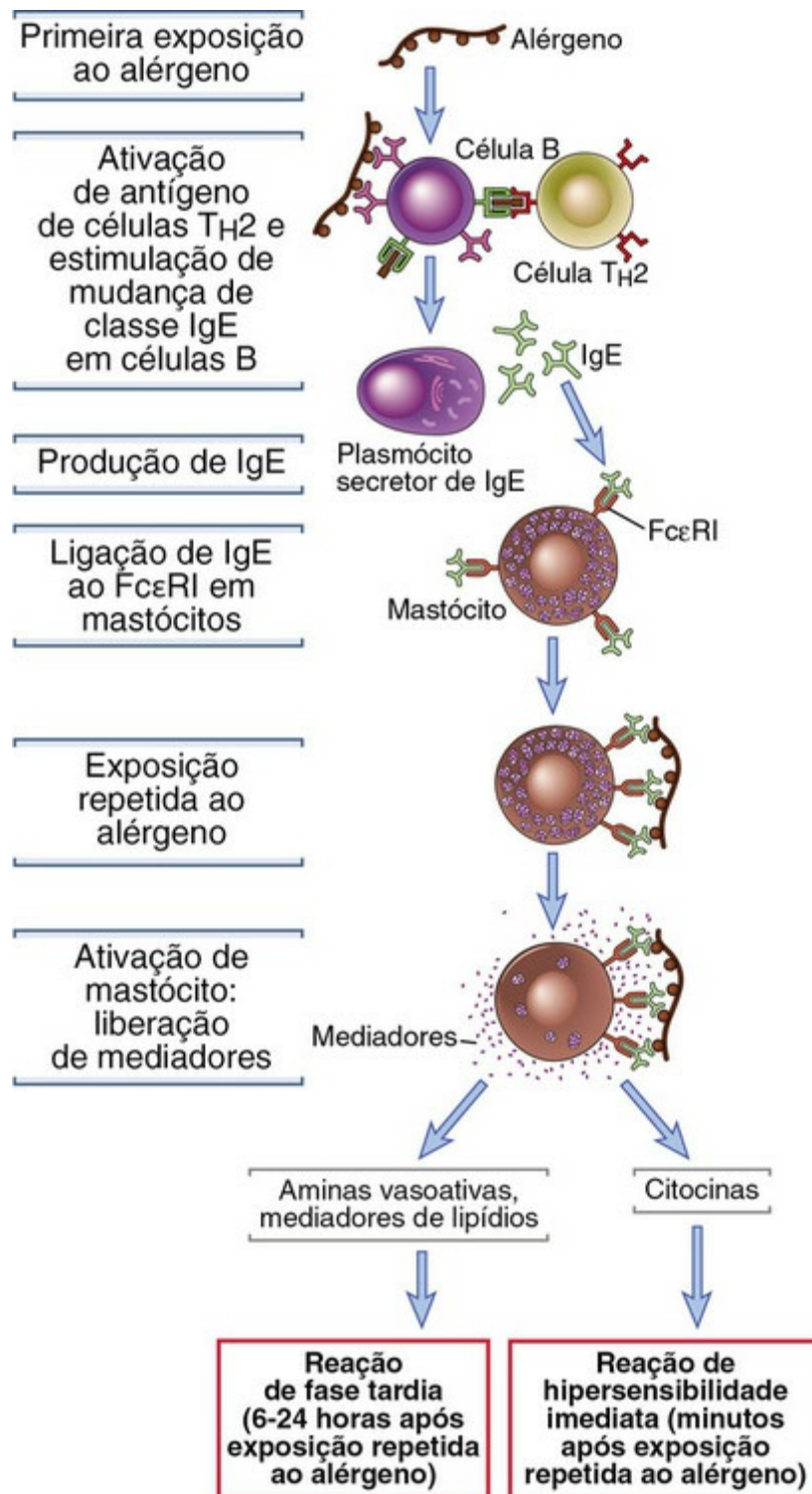


FIGURA 11-2 Sequência de eventos na hipersensibilidade imediata. As reações de hipersensibilidade imediata são iniciadas pela introdução de um alérgeno, que estimula reações de T_H2 e produção de imunoglobulina E (IgE). A IgE liga-se a receptores de Fc ($Fc\epsilon RI$) nos mastócitos, e a exposição subsequente ao alérgeno ativa os mastócitos para secretarem os mediadores responsáveis pelas reações patológicas de hipersensibilidade imediata.

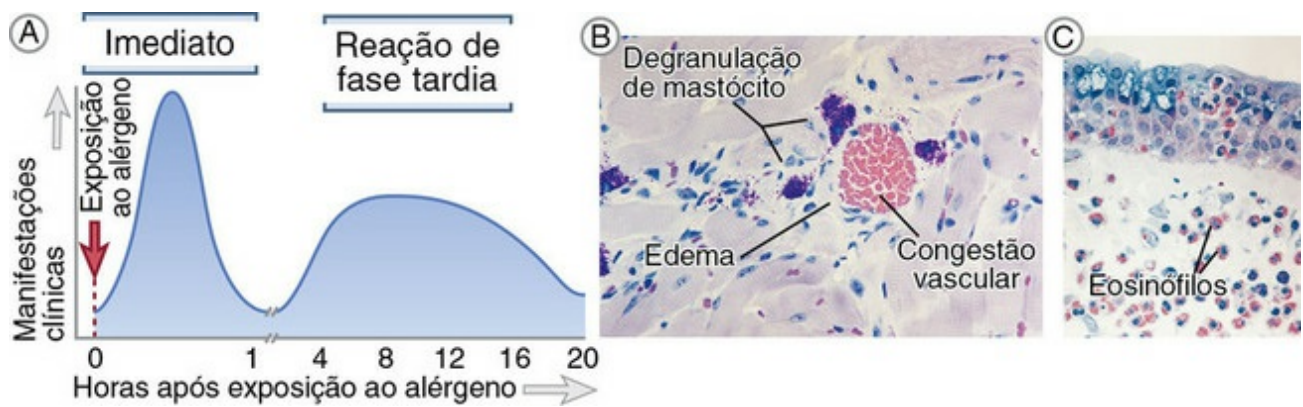


FIGURA 11-3 Hipersensibilidade imediata.

A, Cinética das reações imediatas e de fase tardia. A reação imediata do músculo liso e vascular ao alérgeno se desenvolve dentro de minutos após o desafio (exposição de um indivíduo previamente sensibilizado ao alérgeno), e a reação de fase tardia se desenvolve de 2 a 24 horas mais tarde. **B**, A morfologia da reação imediata é caracterizada por vasodilatação, congestão e edema. **C**, A reação de fase tardia é caracterizada por um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos, neutrófilos e células T. (Micrografias cortesia do Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Womens Hospital, Boston.)

Nesse contexto, a discussão prossegue para as etapas individuais nas reações de hipersensibilidade imediata.

Ativação de Células T_H2 e Produção de Anticorpos IgE

Em indivíduos propensos a alergias, a exposição a alguns antígenos resulta na ativação de células T_H2 e na produção de anticorpos IgE (Fig. 11-2). A maioria dos indivíduos não manifesta respostas intensas de T_H2 a antígenos estranhos. Por motivos desconhecidos, quando alguns indivíduos são expostos a certos antígenos, como proteínas do pólen, determinados alimentos, venenos de insetos ou pelos de animais, ou se são tratados com determinados medicamentos, como penicilina, ocorre uma intensa resposta de T_H2 . A hipersensibilidade imediata desenvolve-se em consequência da ativação das células T_H2 em resposta a antígenos de proteínas ou substâncias químicas que se ligam às proteínas. Os antígenos que produzem as reações de hipersensibilidade imediata (alérgicas) geralmente são chamados de alérgenos. Qualquer indivíduo atópico pode ser alérgico a um ou mais desses antígenos. Não se sabe por que apenas um pequeno subconjunto de antígenos ambientais comuns faz com que eles provoquem reações de T_H2 e produção de IgE, ou quais características desses antígenos são responsáveis por seu comportamento como alérgenos.

Duas das citocinas secretadas pelas células T_H2 , interleucina-4 (IL-4) e IL-13, estimulam linfócitos B específicos para os antígenos estranhos a mudarem para plasmócitos produtores de IgE. Assim, os indivíduos atópicos produzem grandes quantidades de anticorpos IgE em resposta a antígenos que não produzem respostas da IgE em outras pessoas. A propensão ao desenvolvimento de T_H2 , produção de IgE e hipersensibilidade imediata tem uma forte base genética; o

principal risco conhecido para o desenvolvimento de alergias é um histórico familiar de doença atópica. Muitos genes diferentes parecem contribuir, mas os mecanismos pelos quais esses genes influenciam o desenvolvimento de alergias são pouco compreendidos.

Ativação de Mastócitos e Secreção de Mediadores

Anticorpos IgE produzidos em resposta a um alérgeno ligam-se a receptores de Fc de alta afinidade específicos da cadeia pesada ϵ e são expressos nos mastócitos (Fig. 11-2). Assim, em um indivíduo atópico, os mastócitos são revestidos com anticorpo IgE específico do(s) antígeno(s) ao(s) qual(is) o indivíduo é alérgico. Esse processo de revestimento dos mastócitos com IgE é denominado **sensibilização**, porque o revestimento com IgE específico de um antígeno torna os mastócitos sensíveis à ativação pela exposição subsequente àquele antígeno. Por sua vez, em indivíduos normais os mastócitos podem carregar moléculas de IgE de muitas especificidades diferentes, porque muitos antígenos podem produzir pequenas respostas da IgE e a quantidade de IgE específica para qualquer antígeno é insuficiente para causar reações de hipersensibilidade imediata mediante exposição àquele antígeno. Mastócitos estão presentes em todos os tecidos conjuntivos, especialmente sob o epitélio, e normalmente ficam adjacentes aos vasos sanguíneos. Os mastócitos do corpo que são ativados pela ligação cruzada de IgE específica do alérgeno em geral dependem da via de entrada do alérgeno. Por exemplo, alérgenos inalados ativam mastócitos nos tecidos submucosos dos brônquios, enquanto alérgenos ingeridos ativam mastócitos na parede do intestino.

O receptor de IgE de alta afinidade, denominado $Fc\epsilon RI$, consiste em três cadeias de polipeptídeo, uma das quais se liga muito fortemente à porção Fc da cadeia pesada ϵ , com uma K_d de quase 10^{-11} M. (A concentração de IgE no plasma é de cerca de 10^{-9} M, de maneira que mesmo em indivíduos normais os mastócitos são sempre revestidos com IgE ligada a $Fc\epsilon RI$.) As outras duas cadeias do receptor são proteínas sinalizadoras. O mesmo $Fc\epsilon RI$ também está presente nos basófilos, que são células circulantes com muitas das características dos mastócitos, mas o papel dos basófilos na hipersensibilidade imediata não está tão bem estabelecido como o papel dos mastócitos.

Quando mastócitos sensibilizados por IgE são expostos ao alérgeno, as células são ativadas para secretar os seus mediadores (Fig. 11-4). A ativação do mastócito resulta da ligação do alérgeno a dois ou mais anticorpos IgE na célula. Quando isso acontece, as moléculas do $Fc\epsilon RI$ que carregam a IgE se entrecruzam, desencadeando sinais bioquímicos das cadeias transdutoras de sinais do $Fc\epsilon RI$. Os sinais levam a três tipos de respostas no mastócito: liberação rápida de conteúdos granulosos (degranulação), síntese e secreção de mediadores lipídicos e síntese e secreção de citocinas.

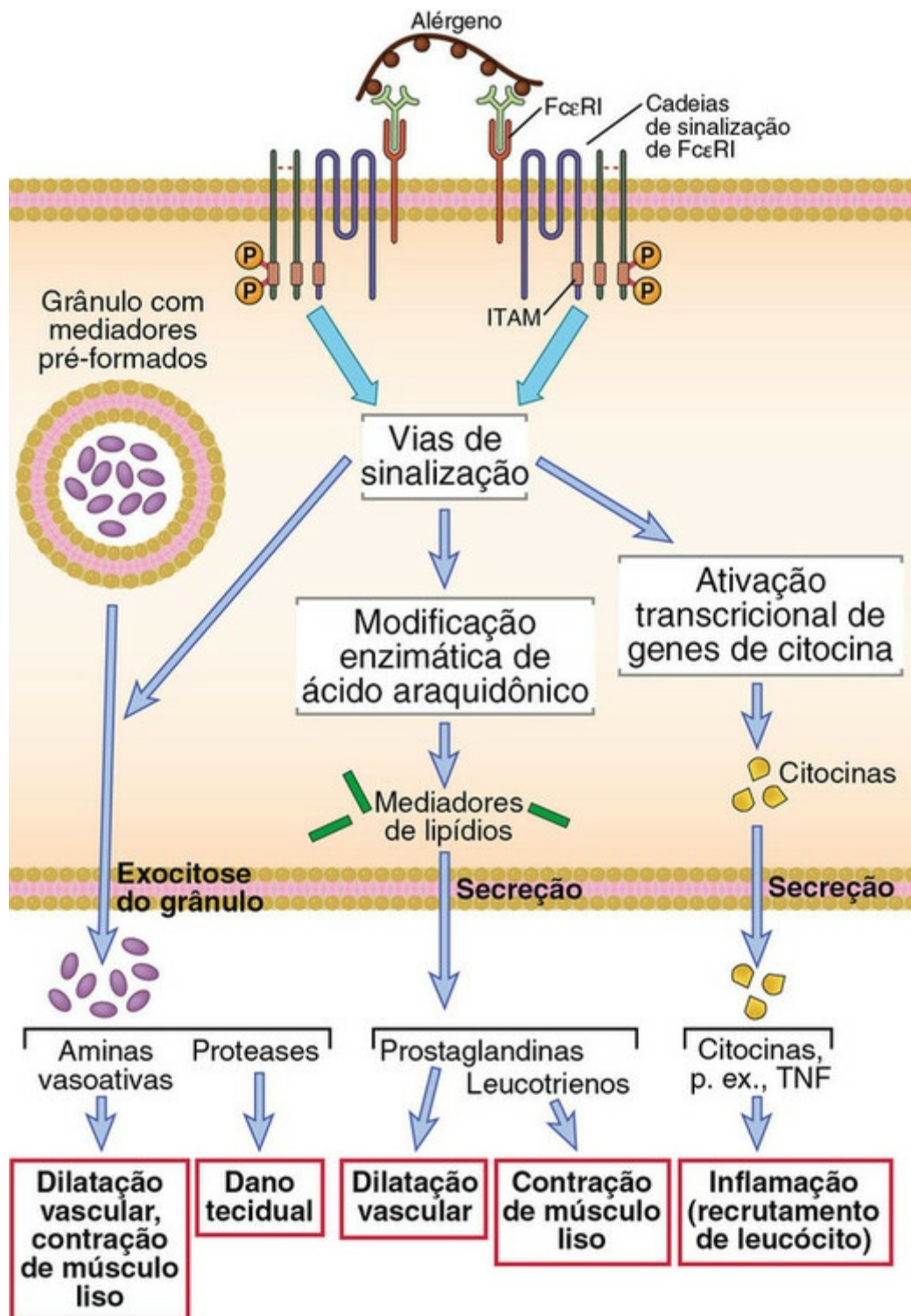


FIGURA 11-4 Produção e ações de mediadores de mastócitos. A ligação cruzada de imunoglobulina E (IgE) em um mastócito por um alérgeno estimula a fosforilação de motivos de ativação de imunorreceptor baseado em tirosina (ITAM, do inglês, *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) nas cadeias sinalizadoras do receptor de Fc da IgE (FcεRI), que inicia várias vias de sinalização. Essas vias sinalizadoras estimulam a liberação de conteúdos granulosos do mastócito (aminas, proteases), a síntese de metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, leucotrienos) e a síntese de várias citocinas. TNF, fator de necrose tumoral.

Os mediadores mais importantes produzidos pelos mastócitos são aminas vasoativas e proteases armazenadas nos grânulos e liberadas deles, produtos recém-gerados e secretados do metabolismo do ácido araquidônico e citocinas (Fig. 11-4). Esses mediadores têm ações diferentes. A principal amina, a

histamina, causa a dilatação de pequenos vasos sanguíneos, aumenta a permeabilidade vascular e estimula a contração temporária do músculo liso. As proteases podem lesar tecidos locais. Os metabólitos do ácido araquidônico incluem as prostaglandinas, que causam dilatação vascular, e os leucotrienos, que estimulam a contração prolongada do músculo liso. As citocinas induzem inflamação local (a reação de fase tardia, descrita a seguir). Assim, os mediadores dos mastócitos são responsáveis por reações agudas vasculares e do músculo liso e pela inflamação, os principais atributos da hipersensibilidade imediata.

Citocinas produzidas pelos mastócitos estimulam o recrutamento de leucócitos, causando a reação de fase tardia. Os principais leucócitos envolvidos nessa reação são eosinófilos, neutrófilos e células T_H2 . O fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*) derivado dos mastócitos e a IL-4 promovem inflamação rica em neutrófilos e eosinófilos. Quimiocinas produzidas pelos mastócitos e pelas células epiteliais nos tecidos também contribuem para o recrutamento de leucócitos. Os eosinófilos e os neutrófilos liberam proteases, que causam lesão tecidual, e as células T_H2 podem exacerbar a reação ao produzir mais citocinas. Os eosinófilos são componentes notórios de muitas reações alérgicas e uma causa importante de lesão tecidual nessas reações. Essas células são ativadas pela citocina IL-5, produzida por células T_H2 e mastócitos.

Síndromes Clínicas e Tratamento

Reações de hipersensibilidade imediata têm características clínicas e patológicas diversas, todas atribuíveis a mediadores produzidos por mastócitos em diferentes quantidades e tecidos (Fig. 11-5). Algumas manifestações brandas, como a rinite alérgica e a sinusite, comuns na febre do feno, são reações a alérgenos inalados, como a proteína do pólen da ambrósia americana. Mastócitos na mucosa nasal produzem histamina, as células T_H2 produzem IL-13, e esses dois mediadores causam aumento da secreção de muco. Reações de fase tardia podem levar a uma inflamação mais prolongada. Nas alergias alimentares, alérgenos ingeridos desencadeiam a degranulação dos mastócitos, e a liberação de histamina aumenta a peristalse. A asma brônquica é mais frequentemente uma forma de alergia respiratória na qual alérgenos inalados (geralmente indefinidos) estimulam os mastócitos brônquicos a liberar mediadores, incluindo os leucotrienos, que causam episódios repetidos de constrição brônquica e obstrução das vias respiratórias. Na asma crônica, há um grande número de eosinófilos na mucosa brônquica e secreção excessiva de muco nas vias respiratórias, e o músculo liso brônquico torna-se hipertrofiado e hiper-reativo a vários estímulos. Alguns casos de asma não estão associados à produção de IgE, embora todos sejam causados pela ativação dos mastócitos. Em alguns pacientes, a asma pode ser desencadeada pelo frio ou por exercícios; ainda não se sabe como esses estímulos levam à ativação dos mastócitos.

Síndrome clínica	Manifestações clínicas e patológicas
Rinite alérgica, sinusite (febre do feno)	Secreção de muco elevada; inflamação de vias aéreas superiores e seios nasais
Alergias alimentares	Peristaltismo aumentado devido à contração de músculos intestinais
Asma brônquica	Obstrução de vias aéreas causada por hiperatividade de músculo liso brônquico; inflamação de lesão tecidual causada por reação de fase tardia
Anafilaxia (pode ser causada por drogas, picadas de abelha, comida)	Queda na pressão sanguínea (choque) causada por dilatação vascular; obstrução de vias aéreas decorrente de edema laríngeo

FIGURA 11-5 Manifestações clínicas de reações de hipersensibilidade imediata.

A tabela lista manifestações de algumas reações de hipersensibilidade imediata comuns. A hipersensibilidade imediata pode manifestar-se de muitas outras maneiras, como no desenvolvimento de lesões cutâneas (p. ex., urticária, eczema).

A forma mais grave de hipersensibilidade imediata é a **anafilaxia**, uma reação sistêmica caracterizada por edema em vários tecidos, incluindo a laringe, acompanhada de uma queda na pressão arterial. Alguns dos indutores mais frequentes de anafilaxia incluem picadas de abelhas, antibióticos injetados ou ingeridos da família da penicilina, e nozes ou mariscos ingeridos. Essa reação é causada pela degranulação difusa dos mastócitos em resposta à distribuição sistêmica do antígeno, e é potencialmente fatal pela queda súbita da pressão arterial e pela obstrução das vias respiratórias.

O **tratamento de doenças de hipersensibilidade imediata visa inibir a degranulação dos mastócitos, antagonizando os efeitos dos mediadores dos mastócitos e reduzindo a inflamação (Fig. 11-6)**. Os medicamentos comuns incluem anti-histamínicos para a febre do feno, agentes que relaxem os músculos lisos brônquicos na asma e epinefrina na anafilaxia. Em doenças com inflamação como um componente patológico importante, como na asma, os corticosteroides são usados para inibir a inflamação. Muitos pacientes beneficiam-se da administração repetida de pequenas doses de alérgenos, denominada dessensibilização ou imunoterapia específica do alérgeno. Esse tratamento pode funcionar alterando a resposta das células T fora da dominância de T_H2 ,

induzindo a tolerância (anergia) nas células T específicas do alérgeno, ou por estimular as células T reguladoras (Tregs).

Síndrome	Terapia	Mecanismo de ação
Anafilaxia	Epinefrina	Causa contração de músculo liso vascular e aumenta débito cardíaco (para contrachoque); relaxa o músculo da via aérea; inibe a degranulação de mastócitos
Asma brônquica	Corticosteroides Antagonistas de leucotrieno	Reduzem a inflamação Relaxam o músculo liso brônquico e reduzem a inflamação
	Inibidores de fosfodiesterase	Relaxam o músculo liso brônquico
Várias doenças alérgicas	Dessensibilização (administração repetida de baixas doses de alérgenos)	Desconhecido; pode inibir a produção de IgE e aumentar a produção de outros isotipos Ig; pode induzir tolerância de células T
	Anticorpo anti-IgE	Neutraliza e elimina IgE
	Anti-histamínicos	Bloqueiam ações da histamina em vasos e músculos lisos
	Cromolina	Inibe a degranulação de mastócitos

FIGURA 11-6 Tratamento das reações de hipersensibilidade imediata. A tabela resume os principais mecanismos de ação dos diversos fármacos usados para tratar distúrbios alérgicos; Ig, imunoglobulina.

Antes de concluir a discussão sobre hipersensibilidade imediata, é importante tratar da questão do porquê de a evolução ter preservado uma resposta imune mediada pelos anticorpos IgE e pelos mastócitos, cujos principais efeitos são patológicos. Não há resposta definitiva para esse quebra-cabeça, mas as reações de hipersensibilidade imediata provavelmente evoluíram para proteger contra patógenos ou toxinas. Sabe-se que os anticorpos IgE e os eosinófilos são mecanismos importantes de defesa contra infecções helmínticas e os mastócitos têm um papel na imunidade inata contra algumas bactérias e na destruição das

toxinas venenosas.

Doenças causadas por anticorpos e complexos antígeno-anticorpo

Anticorpos que não a IgE podem causar doenças ao se ligar a seus antígenos-alvo nas células e nos tecidos ou por formar complexos imunes que se depositam nos vasos sanguíneos (Fig. 11-7). As reações de hipersensibilidade mediadas por anticorpos foram reconhecidas e são a base de muitas doenças imunológicas crônicas em seres humanos. Anticorpos contra células ou componentes da matriz extracelular podem depositar-se em qualquer tecido que expresse o antígeno-alvo relevante. Doenças causadas por anticorpos em geral são específicas de um tecido em particular. Os complexos imunológicos muitas vezes são depositados nos vasos sanguíneos, sobretudo os vasos pelos quais o plasma é filtrado em alta pressão (p. ex., glomérulos renais e sinóvia articular). Portanto, as doenças de complexo imune tendem a ser sistêmicas e geralmente se manifestam como vasculite difusa, artrite e nefrite.

Mecanismo de deposição de anticorpos

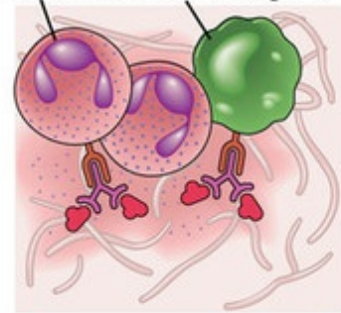
Mecanismos efetores de lesão tecidual

A Lesão causada por anticorpo antitecidual



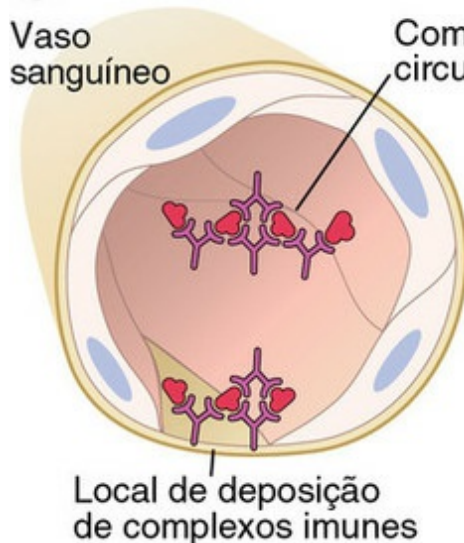
Recrutamento mediado por complemento e por receptor de Fc e ativação de células inflamatórias

Neutrófilos e macrófagos



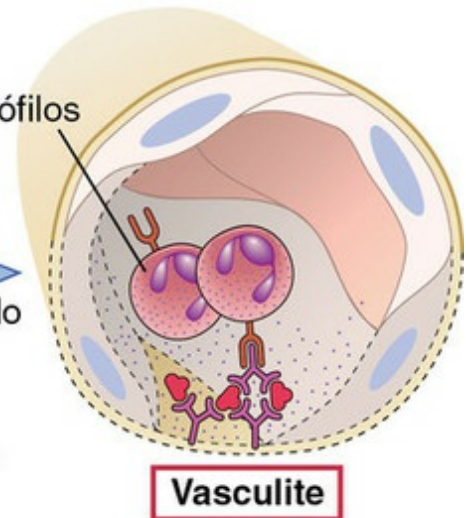
Lesão tecidual

B Lesão tecidual mediada pelo complexo imune



Recrutamento mediado por complemento e por receptor de Fc e ativação de células inflamatórias

Neutrófilos



Vasculite

FIGURA 11-7 Tipos de doenças mediadas por anticorpos.

Anticorpos (outros que não a imunoglobulina E [IgE]) podem causar lesão tecidual e doença ao: **A**, se ligar diretamente a seus antígenos-alvo na superfície das células e na matriz extracelular (hipersensibilidade tipo II) ou **B**, formar complexos imunes que se depositam principalmente nos vasos sanguíneos (hipersensibilidade tipo III).

Etiologia das Doenças Mediadas por Anticorpos

Anticorpos causadores de doenças são com mais frequência anticorpos contra antígenos próprios e menos comumente específicos de antígenos estranhos (p. ex., microbianos). A produção de autoanticorpos resulta de uma falha de autotolerância. No [Capítulo 9](#), os mecanismos da falha de autotolerância são discutidos, mas ainda não se sabe por que o evento acontece na doença autoimune humana. Autoanticorpos podem ligar-se a antígenos próprios nos tecidos ou formar complexos imunes com antígenos próprios circulantes.

Duas das doenças mais bem descritas provocadas por anticorpos produzidos contra os antígenos microbianos são sequelas tardias e raras das infecções estreptocócicas. Após essas infecções, alguns indivíduos produzem anticorpos

antiestreptocócicos que fazem reação cruzada com um antígeno nos tecidos cardíacos. A deposição desses anticorpos no coração desencadeia uma doença inflamatória chamada febre reumática, que pode levar à insuficiência cardíaca aguda, ou cicatrização lenta das válvulas e insuficiência cardíaca de início tardio. Outros indivíduos produzem anticorpos antiestreptocócicos que se depositam nos glomérulos renais, causando um processo inflamatório chamado de glomerulonefrite pós-estreptocócica, que pode levar à insuficiência renal. Algumas doenças de complexo imune são causadas por complexos de anticorpos antimicrobianos e antígenos microbianos. Isso pode ocorrer em pacientes com infecções crônicas com certos vírus (p. ex., vírus Epstein-Barr) ou parasitas (p. ex., malária).

Mecanismos de Lesão Tecidual e Doença

Anticorpos específicos de antígenos celulares e teciduais podem depositar-se nos tecidos e causar lesões ao induzir uma inflamação local, podem ligar-se e promover a destruição das células, ou podem interferir nas funções celulares normais (Fig. 11-8). Anticorpos contra antígenos teciduais e complexos imunes depositados nos vasos induzem inflamação ao atraírem e ativarem leucócitos. Anticorpos IgG das subclasses IgG1 e IgG3 ligam-se a receptores Fc de neutrófilos e macrófagos e ativam esses leucócitos, resultando em inflamação (Cap. 8). Os mesmos anticorpos, bem como a IgM, ativam o sistema do complemento pela via clássica, resultando na produção de subprodutos do complemento que recrutam leucócitos e induzem inflamação. Quando os leucócitos são ativados nos locais de depósito dos anticorpos, essas células produzem substâncias como intermediários reativos de oxigênio e enzimas lisossômicas que lesam os tecidos adjacentes. Se os anticorpos se ligam a células, como eritrócitos e plaquetas, as células são opsonizadas e podem ser ingeridas e destruídas pelos fagócitos do hospedeiro.

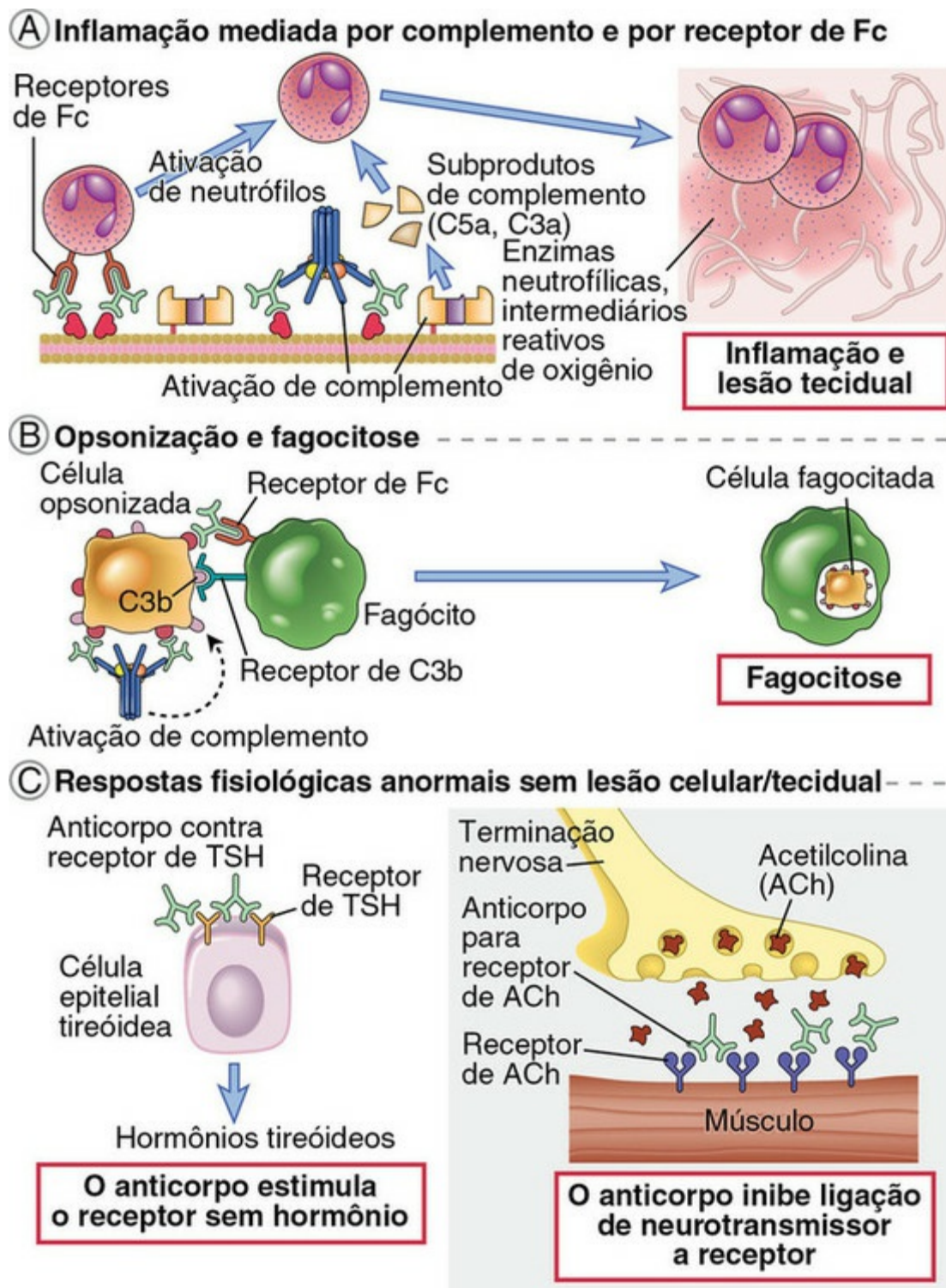


FIGURA 11-8 Mecanismos causadores de doenças mediadas por anticorpos. Os anticorpos causam doenças ao **A**, induzir inflamação no local do depósito, **B**, opsonizar células para fagocitose e **C**, interferir nas funções celulares normais, como a sinalização de receptores hormonais. Todos os três mecanismos são vistos com anticorpos que se ligam diretamente a seus antígenos-alvo, mas os complexos imunes causam doença basicamente ao induzir inflamação (**A**). TSH, hormônio estimulante da tireoide.

Alguns anticorpos podem causar doença sem induzir diretamente lesão tecidual. Por exemplo, anticorpos contra receptores hormonais podem inibir a função do receptor; em alguns casos de miastenia grave, anticorpos contra o receptor de acetilcolina inibem a transmissão neuromuscular e causam paralisia. Outros anticorpos podem ativar diretamente os receptores, imitando seus ligantes fisiológicos. Em uma forma de hipertireoidismo denominada doença de

Graves, anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide estimulam as células da tireoide mesmo na ausência do hormônio.

Síndromes Clínicas e Tratamento

Muitos distúrbios de hipersensibilidade crônicos em seres humanos são causados ou estão associados a anticorpos antiteciduals (Fig. 11-9) e complexos imunes (Fig. 11-10).

Doença mediada por anticorpos	Antígeno-alvo	Mecanismos da doença	Manifestações clinicopatológicas
Anemia hemolítica autoimune	Proteínas de membrana do eritrócito (antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonização e fagocitose de eritrócitos	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune (idiopática)	Proteínas da membrana plaquetária (integrina gpIIb/IIIa)	Opsonização e fagocitose de plaquetas	Sangramento
Síndrome de Goodpasture	Proteína não colagenosa em membranas basais dos glomérulos renais e alvéolos pulmonares	Inflamação mediada por complemento e por receptor de Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSH)	Estimulação mediada por anticorpos de receptores de TSH	Hipertireoidismo
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Anticorpo inibe a ligação de acetilcolina, modula receptores em um patamar inferior	Fraqueza muscular, paralisia
Pênfigo vulgar	Proteínas nas junções intercelulares das células epidérmicas (caderina epidérmica)	Ativação de proteases mediada por anticorpos, interrupção de adesões intercelulares	Vesículas cutâneas (bolhas)
Anemia perniciosa	Fator intrínseco de células parietais gástricas	Neutralização de fator intrínseco, absorção reduzida de vitamina B ₁₂	Eritropoiese anormal, anemia
Febre reumática	Antígeno da parede celular estreptocócica; o anticorpo tem reação cruzada com o antígeno miocárdico	Inflamação, ativação de macrófago	Miocardite, artrite

FIGURA 11-9 Doenças mediadas por anticorpo humano (hipersensibilidade tipo II).

A tabela lista exemplos de doenças humanas causadas por anticorpos. Na maioria dessas doenças o papel dos anticorpos é inferido pela detecção de anticorpos no sangue ou nas lesões e, em alguns casos, por semelhanças com modelos experimentais nos quais o envolvimento de anticorpos pode ser formalmente estabelecido por estudos de transferência.

Doença do complexo imune	Especificidade de anticorpo	Manifestações clinicopatológicas
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outros	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Frequentemente antígenos microbianos (p. ex., antígeno superficial do vírus da hepatite B)	Vasculite
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) da parede da célula estreptocócica	Nefrite
Doença do soro (clínica e experimental)	Vários antígenos proteicos	Vasculite sistêmica, nefrite, artrite
Reação de Arthus (experimental)	Vários antígenos proteicos	Vasculite cutânea

FIGURA 11-10 Doenças do complexo imune (hipersensibilidade tipo III). A tabela lista exemplos de doenças humanas causadas pelo depósito de complexos imunes, assim como dois modelos experimentais. Nas doenças, complexos imunes são detectados no sangue ou nos tecidos no local da lesão. Em todas essas desordens a lesão é causada por inflamação mediada por complemento e receptor de Fc.

Dois modelos experimentais de doenças de complexos imunes mostraram informações valiosas sobre mecanismos patogênicos. A **doença do soro** é induzida pela administração sistêmica de antígeno proteico, que elicitava uma resposta de anticorpo e leva à formação de complexos imunes circulantes. Em humanos, a doença do soro pode ocorrer depois de a pessoa receber injeções de preparados de anticorpo sérico de outro indivíduo ou animal, que muitas vezes é usado para o tratamento de picadas de cobra ou exposição ao vírus da raiva e para depleção das células T nos receptores de transplantes. Em todos esses casos, o receptor faz as respostas de anticorpos contra os anticorpos estranhos injetados e outras proteínas séricas, se houver, resultando na formação de complexos imunes. A **reação de Arthus** é induzida pela administração subcutânea de antígenos proteicos a animais previamente imunizados; ela resulta na formação de complexos imunes no sítio da injeção do antígeno e em vasculite local.

O tratamento dessas doenças visa principalmente limitar a inflamação e as suas consequências negativas, com agentes como os corticosteroides. Nos casos graves, utiliza-se plasmáfereze para reduzir os níveis de anticorpos ou complexos imunes circulantes. Algumas dessas doenças respondem bem ao tratamento com IgG intravenosa (IVIG) coletada de doadores saudáveis. Não se sabe como a IVIG

funciona; ela pode induzir a expressão do receptor de Fc inibitório, e ligar-se a ele, nas células mieloides e células B (Cap. 7, Fig. 7-15), ou pode reduzir a meia-vida dos anticorpos patogênicos ao competir pela ligação ao receptor do Fc neonatal nas células endoteliais e outras células (Cap. 8, Fig. 8-2). O tratamento de pacientes com um anticorpo específico para CD20, uma proteína de superfície de células B maduras, resulta em depleção das células B e pode ser útil no tratamento de alguns distúrbios mediados por anticorpos. Outras abordagens para inibir a produção de autoanticorpos incluem tratar os pacientes com antagonistas que bloqueiam o ligante CD40, inibindo assim a ativação da célula B dependente da célula T auxiliar, e utilizando anticorpos para bloquear as citosinas que promovem a sobrevivência das células B e dos plasmócitos. Há também um grande interesse na indução da tolerância nos casos em que se conhecem os autoantígenos. Essas novas terapias estão no estágio de testes pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais.

Doenças causadas por linfócitos T

O papel dos linfócitos T nas doenças imunológicas humanas tem sido cada vez mais reconhecido à medida que os métodos para identificar e isolar essas células das lesões melhoraram, e por meio dos modelos animais da doença humana em que um papel patogênico das células T é estabelecido por experimentos. Na verdade, grande parte do interesse na patogênese e no tratamento das doenças autoimunes humanas está voltada para os distúrbios cuja lesão tecidual é causada principalmente pelos linfócitos T.

Etiologia das Doenças Mediadas por Células T

As principais causas de reações de hipersensibilidade mediadas por células T são autoimunidade e respostas exageradas ou persistentes aos antígenos ambientais. As reações autoimunes em geral são direcionadas contra antígenos celulares com distribuição tecidual restrita. Portanto, as doenças autoimunes mediadas por célula T tendem a se limitar a alguns poucos órgãos, geralmente não sistêmicos. Os exemplos das reações de hipersensibilidade mediadas pela célula T contra os antígenos ambientais incluem a sensibilidade de contato às substâncias químicas (p. ex., aquelas encontradas na hera venenosa). A lesão tecidual pode ainda ser acompanhada por respostas da célula T a microrganismos. Por exemplo, na tuberculose há uma resposta imune mediada pela célula T contra os antígenos proteicos do *Mycobacterium tuberculosis*, e a resposta torna-se crônica porque se trata de uma infecção difícil de erradicar. A inflamação granulomatosa resultante é a principal causa de lesão em tecidos normais no local da infecção. Na infecção pelo vírus da hepatite, o próprio vírus pode não ser altamente citopático, mas a resposta do linfócito T citotóxico (CTL) aos hepatócitos infectados pode causar comprometimento hepático. As células T_H2 também podem desempenhar um papel em algumas doenças inflamatórias que não sejam alergias, sobretudo nos

estágios fibróticos tardios da inflamação.

A ativação excessiva de célula T policlonal por certas toxinas microbianas produzidas por algumas bactérias e vírus pode levar à produção de grandes quantidades de citocinas inflamatórias, causando uma síndrome similar ao choque séptico. Essas toxinas são chamadas de **superantígenos**, porque estimulam grande número de células T. Os superantígenos se ligam a partes não variantes de receptores de células T em muitos clones diferentes de células T, independentemente da especificidade do antígeno, ativando assim essas células.

Mecanismos de Lesão Tecidual

Em diferentes doenças mediadas pela célula T, a lesão tecidual é provocada pela inflamação induzida pelas citocinas que são produzidas principalmente pelas células T $CD4^+$ ou pela eliminação das células do hospedeiro pelos CTL $CD8^+$ (Fig. 11-11). Os mecanismos da lesão tecidual são os mesmos que os mecanismos usados pelas células T para eliminar os microrganismos associados à célula.

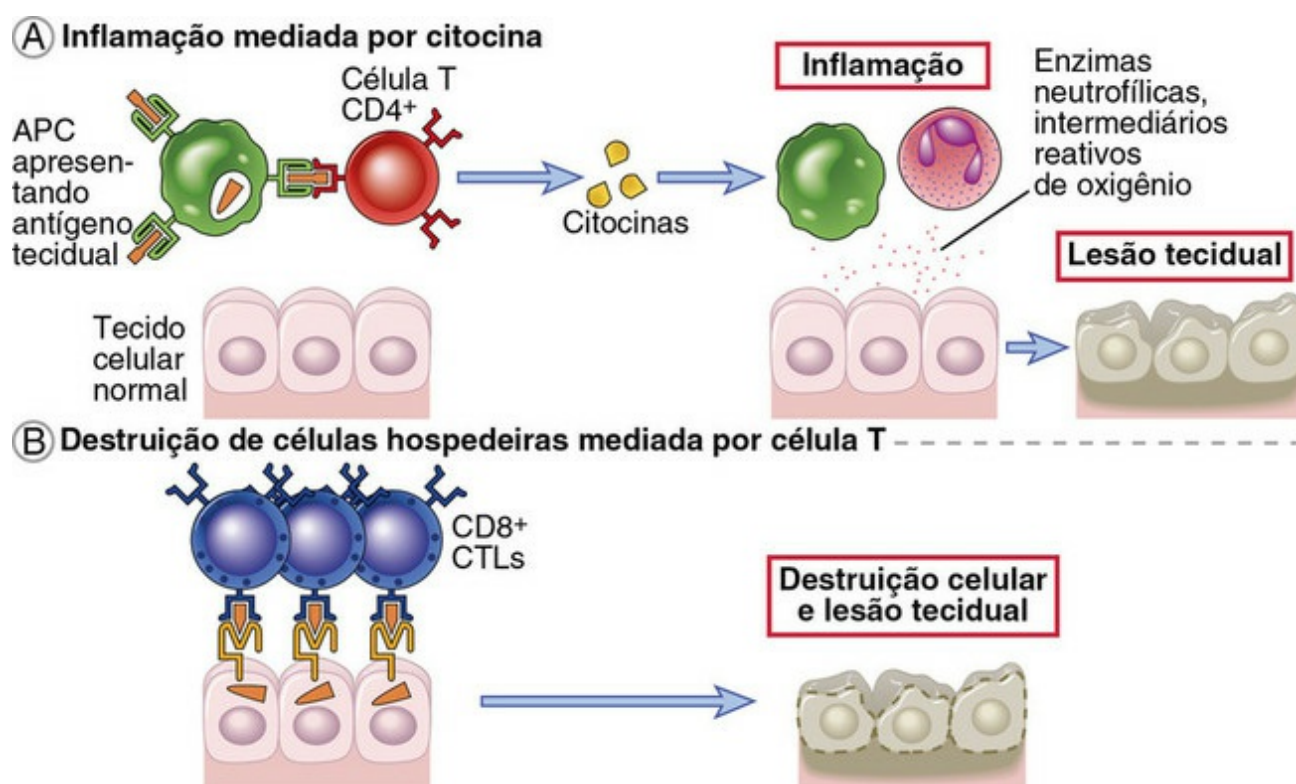


FIGURA 11-11 Mecanismos de lesão tecidual mediada por células T (hipersensibilidade tipo IV).

As células T podem causar lesão tecidual e doença por meio de dois mecanismos. **A**, A inflamação pode ser desencadeada por citocinas produzidas, sobretudo por células $CD4^+$ T e em que a lesão tecidual é causada por macrófagos ativados e células inflamatórias; APC, Célula apresentadora de antígeno. **B**, A exterminação direta de células-alvo é mediada por linfócitos T citotóxicos (CTL) $CD8^+$.

As células T $CD4^+$ podem reagir contra antígenos celulares ou teciduais e secretar citocinas que induzem inflamação local e ativam macrófagos. Diferentes

doenças podem ser associadas à ativação de células T_H1 e T_H17 . As células T_H1 são a fonte de interferon- γ (IFN- γ), a principal citocina ativadora de macrófagos, e as células T_H17 são responsáveis pelo recrutamento de leucócitos, incluindo neutrófilos. A lesão tecidual verdadeira nessas doenças é causada, principalmente, por macrófagos e neutrófilos. A reação típica mediada pelas citocinas da célula T é a **hipersensibilidade de tipo tardio** (HTT), assim chamada porque ocorre de 24 a 48 horas após um indivíduo anteriormente exposto a um antígeno proteico ser desafiado com o antígeno (*i.e.*, a reação é tardia). A reação ocorre tardiamente, porque leva muitas horas para os linfócitos T efetores circulantes voltarem ao local de teste do antígeno, responderem ao antígeno nesse local e induzirem uma reação detectável. Reações de HTT são manifestadas por infiltrados de células T e monócitos nos tecidos, edema e deposição de fibrina causada pela permeabilidade vascular aumentada em resposta às citocinas produzidas pelas células T $CD4^+$, e dano tecidual induzido por produtos leucocitários, sobretudo macrófagos, ativados pelas células T (Fig. 11-12). Reações de HTT são frequentemente utilizadas para determinar se indivíduos foram expostos previamente ao antígeno e responderam a ele. Por exemplo, uma reação de HTT para um antígeno micobacteriano, PPD (derivado de proteína purificada, do inglês, *purified protein derivative*), é indicativa de uma resposta de célula T para micobactéria. Esta é a base para o teste epidérmico de PPD usado para detectar infecções micobacterianas prévias ou ativas.

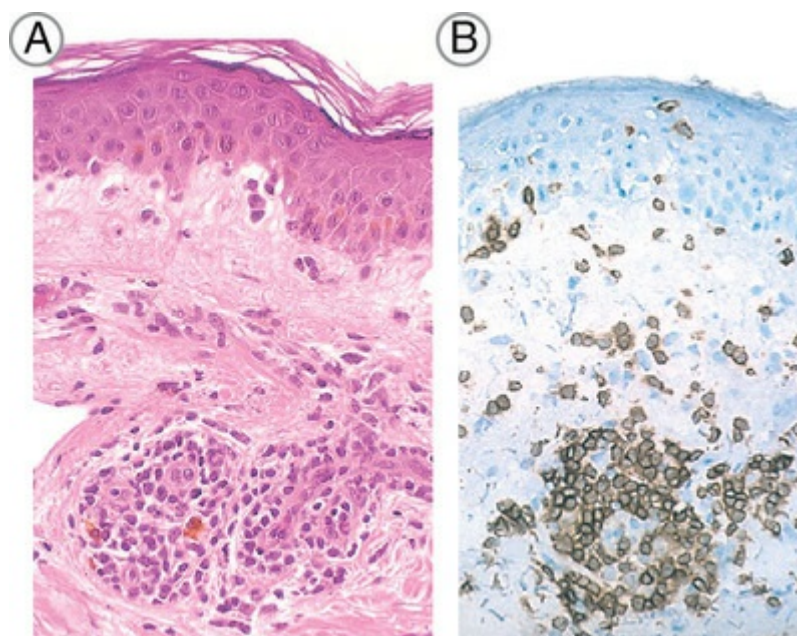


FIGURA 11-12 Reação de hipersensibilidade tardia na pele.

A, Acúmulo perivascular (espessamento) das células inflamatórias mononucleares (linfócitos e macrófagos), com edema dérmico e depósito de fibrina associados. **B**, A coloração de imunoperoxidase revela um infiltrado celular predominantemente perivascular que marca positivamente com

anticorpos anti- $CD4$. (B cortesia do Dr. Louis Picker, Department of Pathology, Oregon Health Sciences University, Portland.)

As células T $CD8^+$ específicas para antígenos em células do hospedeiro podem

destruir diretamente essas células. As células T CD8⁺ também produzem citocinas que induzem à inflamação, mas elas normalmente não são as principais fontes de citocinas nas reações imunológicas. Em muitas doenças autoimunes mediadas por células T, tanto células T CD4⁺ quanto células T CD8⁺ específicas para antígenos próprios estão presentes, e ambas contribuem para a lesão tecidual.

Síndromes Clínicas e Tratamento

Acredita-se que muitas doenças autoimunes específicas de órgãos em seres humanos sejam causadas por células T, com base na identificação dessas células em lesões e nas semelhanças com modelos animais, nos quais se sabe que as doenças são mediadas por células T (Fig. 11-13). Esses distúrbios são tipicamente crônicos e progressivos, em parte porque as reações da célula T tendem a ser prolongadas e são, muitas vezes, autoperpetuantes, e porque os antígenos teciduais ou proteínas expressas pelos microrganismos residentes nunca são muito claros. Da mesma forma, a lesão tecidual provoca liberação e alteração das proteínas próprias, que podem resultar nas reações contra essas proteínas recém-encontradas. Esse fenômeno foi chamado de expansão de epítopo para indicar que a resposta imune inicial contra um ou poucos epítopos antigênicos próprios pode-se expandir e incluir respostas contra muitos outros antígenos próprios. As doenças inflamatórias crônicas que são iniciadas pelas reações imunes são chamadas de **doenças inflamatórias imunomediadas**.

Doença	Especificidade de células T patogênicas	Manifestações clinicopatológicas
Esclerose múltipla	Proteínas mielínicas	Desmielinização no sistema nervoso central, disfunção sensorial e motora
Artrite reumatoide	Antígenos desconhecidos na articulação	Inflamação do sinóvia e erosão de cartilagem e ossos nas articulações
Diabetes melito tipo 1 (dependente de insulina)	Antígenos da ilhota pancreática	Metabolismo de glicose comprometido, doença vascular
Doença de Crohn	Desconhecida, ? papel de microrganismos intestinais	Inflamação da parede intestinal; dor abdominal, diarreia, hemorragia
Sensibilidade de contato (p. ex., reação à hera venenosa)	Proteínas cutâneas modificadas	Reação de DTH na pele, exantema
Infecções crônicas (p. ex., tuberculose)	Proteínas microbianas	Inflamação crônica (p. ex., granulomatosa)
Hepatite viral (HBV, HCV)	Proteínas codificadas viralmente	Morte de hepatócitos mediada por CTL, disfunção hepática; fibrose
Doenças mediadas por superantígenos (síndrome do choque tóxico)	Policlonal (superantígenos microbianos ativam muitas células T de especificidade diferentes)	Febre, choque relacionado com a liberação sistêmica de citocina inflamatória

FIGURA 11-13 Doenças mediadas por célula T.

A tabela lista doenças nas quais as células T têm participação dominante na causa da injúria tecidual; anticorpos e complexos imunes também podem contribuir. Note que a esclerose múltipla, a artrite reumatoide e o diabetes tipo I são distúrbios autoimunes. A doença de Crohn, uma doença inflamatória do intestino, é provavelmente causada por reações contra microrganismos no intestino e pode ter um componente de autoimunidade. As outras doenças são causadas por reações contra antígenos estranhos (microbianos ou ambientais). Na maioria das doenças, o papel das células T é inferido pela detecção e pelo isolamento de células T reativas com vários antígenos do sangue ou das lesões e pela semelhança com modelos experimentais nos quais o envolvimento das células T foi estabelecido por uma variedade de abordagens. A especificidade de células T patogênicas foi definida em modelos animais e em algumas lesões nos seres humanos. A hepatite viral e a síndrome do choque tóxico são exemplos clínicos de distúrbios nos quais as

células T desempenham um papel patogênico importante, mas elas não são consideradas exemplos de hipersensibilidade. CTL, Linfócito T Citotóxico; HTT, hipersensibilidade tardia; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C.

A terapia para os distúrbios de hipersensibilidade mediada pela célula T é designada para reduzir a inflamação e para inibir as respostas da célula T. Por muitas razões, a base do tratamento dessas doenças são os esteroides anti-inflamatórios potentes, mas esses medicamentos têm efeitos colaterais significativos. O desenvolvimento de mais terapias direcionadas com base na compreensão dos mecanismos fundamentais dessas doenças foi uma das realizações mais impressionantes da imunologia. Antagonistas do TNF provaram ser benéficos em pacientes com artrite reumatoide e doença intestinal inflamatória pela redução da inflamação. Agentes mais recentes estão sendo desenvolvidos para inibir respostas das células T, incluindo medicamentos que bloqueiam os coestimuladores como B7 e antagonistas contra os receptores para citocinas como IL-1, IL-6 e IL-17. A depleção da célula B com o anti-CD20 também foi eficaz na artrite reumatoide e esclerose múltipla; não está claro se isso ocorre porque os anticorpos contribuem com as doenças ou porque as células B funcionam como APC para promover a ativação da célula T. Há também uma grande esperança de induzir a tolerância em células T patogênicas, mas ainda não há relatos de estudos clínicos bem-sucedidos.

Resumo

- ✱ As respostas imunes que causam injúria tecidual são chamadas de reações de hipersensibilidade, e as doenças causadas por essas reações são chamadas de doenças de hipersensibilidade ou doenças inflamatórias imunomediadas.
- ✱ Reações de hipersensibilidade podem surgir de respostas descontroladas ou anormais a antígenos estranhos ou respostas autoimunes contra antígenos próprios.
- ✱ As reações de hipersensibilidade são classificadas de acordo com o mecanismo de lesão tecidual.
- ✱ A hipersensibilidade imediata (tipo I, comumente chamada de alergia) é causada pela produção de anticorpo IgE contra antígenos ambientais ou medicamentos (alérgenos), sensibilização dos mastócitos pela IgE e degranulação desses mastócitos na exposição subsequente ao alérgeno.
- ✱ As manifestações clinicopatológicas da hipersensibilidade imediata resultam das ações dos mediadores secretados pelos mastócitos: as aminas dilatam os vasos e contraem os músculos lisos, os metabólitos do ácido araquidônico também contraem os músculos, e as citocinas induzem a inflamação, o marco da reação de fase tardia. O tratamento das alergias visa inibir a produção e antagonizar as ações dos mediadores e combater seus efeitos nos órgãos terminais.
- ✱ Os anticorpos contra antígenos celulares e teciduais podem causar lesão

tecidual e doença (hipersensibilidade tipo II). Os anticorpos IgM e IgG promovem a fagocitose das células a que se ligam, induzindo inflamação pelo recrutamento de leucócitos mediado por receptor de Fc e complemento, e podem interferir nas funções das células ao se ligarem a moléculas e receptores essenciais.

- ✱ Nas doenças do complexo imune (hipersensibilidade tipo III), os anticorpos podem ligar-se aos antígenos circulantes para formar os complexos imunes, que são depositados nos vasos, levando à inflamação na parede do vaso (vasculite), que provoca de maneira secundária a lesão tecidual em função do fluxo sanguíneo comprometido.
- ✱ Doenças mediadas por célula T (hipersensibilidade tipo IV) resultam de inflamação causada por citocinas produzidas por células $CD4^+$ T_H1 e T_H17 ou pelo extermínio de células do hospedeiro por CTL $CD8^+$.

Perguntas de revisão

1. Quais são os principais tipos de reações de hipersensibilidade?
2. Que tipos de antígenos podem induzir respostas imunes que causam reações de hipersensibilidade?
3. Qual a sequência de eventos em uma reação de hipersensibilidade imediata típica? O que é reação de fase tardia e como ela é causada?
4. Quais são alguns exemplos de distúrbios de hipersensibilidade imediata, qual é sua patogênese e como são tratados?
5. Como os anticorpos causam lesão tecidual e doença?
6. Quais são alguns exemplos de doenças causadas por anticorpos específicos para antígenos de superfície celular ou de matriz tecidual?
7. De que maneira os complexos imunes causam doenças e como as manifestações clínicas diferem da maioria das doenças causadas por anticorpos específicos para proteínas da superfície celular ou matriz tecidual?
8. Quais são alguns exemplos de doenças causadas por células T, qual é sua patogênese e quais são suas principais manifestações clínicas e patológicas?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Imunodeficiências Congênitas e Adquiridas

Doenças Causadas por Respostas Imunológicas Deficientes

IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS (PRIMÁRIAS)

- Defeitos na Maturação dos Linfócitos

- Defeitos na Ativação e na Função dos Linfócitos

- Defeitos na Imunidade Inata

- Anormalidades Linfocitárias Associadas a Outras Doenças

IMUNODEFICIÊNCIAS ADQUIRIDAS (SECUNDÁRIAS)

SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

- Vírus da Imunodeficiência Humana

- Patogênese da AIDS

- Características Clínicas da Infecção por HIV e da AIDS

- Tratamento e Estratégias de Vacinação

RESUMO

Falhas no desenvolvimento e nas funções do sistema imunológico resultam em suscetibilidade aumentada a infecções recém-adquiridas, reativação de infecções latentes, como citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e tuberculose, em que a resposta imune normal mantém a infecção sob controle, mas não a erradica; e aumento da incidência de certas neoplasias. Essas consequências da debilidade do sistema imunológico são previsíveis, pois, como enfatizado neste livro, a função normal do sistema imunológico é defender os indivíduos contra infecções e algumas neoplasias. Os distúrbios causados pela deficiência imunológica são chamados de **doenças de imunodeficiência**. Algumas dessas doenças podem resultar de anormalidades genéticas em um ou mais componentes do sistema imunológico; estas são chamadas de **imunodeficiências congênitas (ou primárias)**. Outras falhas no sistema imunológico podem resultar de infecções, anormalidades nutricionais ou tratamentos que causam perda ou função inadequada de vários componentes do sistema imunológico; estas são chamadas

de **imunodeficiências adquiridas (ou secundárias)**.

Neste capítulo, descreveremos as causas e a patogênese das imunodeficiências congênitas e adquiridas. Entre as doenças adquiridas, este capítulo enfatiza a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), que resulta de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e que é um dos mais devastadores problemas de saúde do mundo. As seguintes questões são abordadas:

- Quais são os mecanismos pelos quais a imunidade é comprometida nas doenças de imunodeficiência comuns?
- Como o HIV causa as anormalidades clínicas e patológicas da AIDS?
- Quais abordagens estão sendo usadas para tratar as doenças imunodeficientes?

Informações acerca de características clínicas desses distúrbios podem ser encontradas em livros de pediatria e medicina.

Imunodeficiências congênitas (primárias)

Imunodeficiências congênitas são causadas por defeitos genéticos que levam ao **bloqueio da maturação ou função dos diferentes componentes do sistema imunológico**. Estima-se que um em cada 500 indivíduos nos Estados Unidos e na Europa sofra de imunodeficiências congênitas de gravidade variável. As imunodeficiências congênitas compartilham diversas características, e as características mais comuns são as complicações infecciosas ([Fig. 12-1](#)). Entretanto, diferentes imunodeficiências congênitas podem diferir consideravelmente nas manifestações clínicas e patológicas. Alguns desses distúrbios resultam em suscetibilidade muito aumentada a infecções que podem-se manifestar logo após o nascimento e podem ser fatais, a não ser que os defeitos imunológicos sejam corrigidos. Outras imunodeficiências congênitas levam a infecções leves e podem ser detectadas pela primeira vez na vida adulta.

Tipo de imunodeficiência	Anormalidades histopatológicas e laboratoriais	Consequências das infecções comuns
Deficiências em célula B	Ausência ou redução de folículos e centros germinativos nos órgãos linfóides Níveis reduzidos de Ig no soro	Infecções bacterianas piogênicas, infecções bacterianas e virais entéricas
Deficiências em célula T	Podem ter as zonas de célula T reduzidas em órgãos linfóides Reações de HTT a antígenos comuns reduzidas Resposta proliferativa de célula T aos mitógenos <i>in vitro</i> defeituosa	Infecções virais e outras infecções intracelulares microbianas (p. ex., <i>Pneumocystis jiroveci</i> , micobactéria atípica, fungo) Malignidades associadas a vírus (p. ex., linfoma associado ao EBV)
Deficiência imune inata	Variável, depende de qual componente da imunidade inata é defeituoso	Variável; infecções bacterianas piogênicas e infecções virais

FIGURA 12-1 Características das doenças de imunodeficiência.

A tabela resume características diagnósticas importantes e as manifestações clínicas das imunodeficiências que afetam diferentes componentes do sistema imunológico. Dentro de cada grupo, doenças diferentes e até mesmo pacientes diferentes com a mesma doença podem mostrar variação considerável. Frequentemente são detectados números reduzidos de células T e B circulantes em algumas dessas doenças. HTT, hipersensibilidade de tipo tardio; EBV, vírus de Epstein-Barr; Ig, imunoglobulina.

A discussão seguinte sintetiza a patogênese de imunodeficiências selecionadas e diversas delas são mencionadas em capítulos anteriores para ilustrar a importância fisiológica dos vários componentes do sistema imunológico. As deficiências congênitas em moléculas envolvidas na tolerância própria são manifestadas como doenças autoimunes, como discutido no [Capítulo 9](#).

Defeitos na Maturação dos Linfócitos

Muitas imunodeficiências congênitas são o resultado de anormalidades genéticas que causam bloqueios na maturação dos linfócitos B, linfócitos T ou ambos ([Figs. 12-2 e 12-3](#)). Os distúrbios que se manifestam como defeitos em ambos os ramos de células T e B do sistema imunológico adquirido são classificados como **imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês, severe combined immunodeficiency)**.

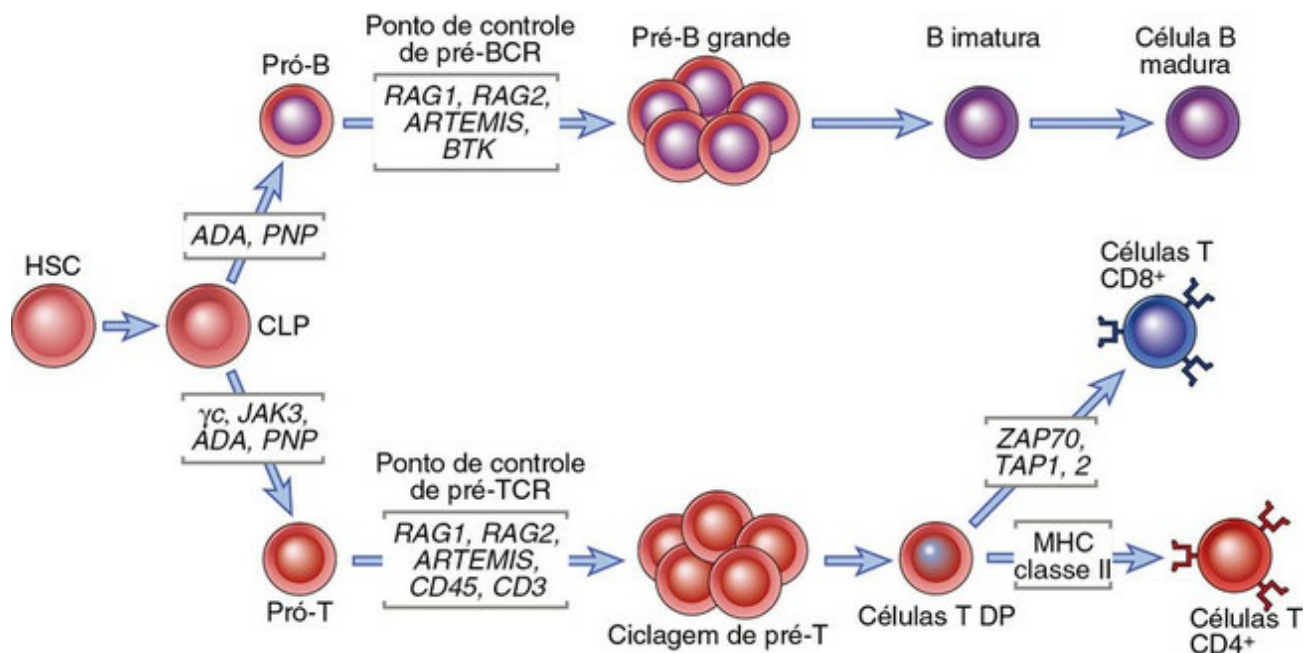


FIGURA 12-2 Imunodeficiências congênitas causadas por defeitos na maturação genética dos linfócitos.

As vias de maturação dos linfócitos são descritas no [Capítulo 4](#). A JAK3 (Janus cinase 3) é uma cinase envolvida na sinalização por muitos receptores de citocina; ARTEMIS é uma proteína envolvida na recombinação do gene receptor de antígeno; BTK (tirosina cinase de Bruton) é uma cinase que entrega sinais do receptor de célula pré-B (BCR) e BCR; ZAP70 é uma cinase envolvida na sinalização do TCR, e proteínas TAP transportam peptídeos para a apresentação por moléculas MHC classe I. ADA, Adenosina desaminase; CLP, progenitor linfóide comum; HSC, célula-tronco hematopoietica; PNP, purina nucleosídeo fosforilase; RAG, gene ativador de recombinação.

Imunodeficiência combinada grave (SCID)		
Doença	Deficiências funcionais	Mecanismo de defeito
SCID ligada a X	Marcada redução nas células T; células B normais ou aumentadas; Ig no soro reduzidas	Mutações do gene da cadeia γ do receptor comum de citocina; maturação defeituosa de célula T devido à falta de sinal de IL-7
SCID autossômica recessiva devido a ADA, deficiência de PNP	Diminuição progressiva nas células T e B (principalmente T); Ig no soro reduzida na deficiência de ADA; nível de Ig no soro e células B normais na deficiência PNP	Deficiência de ADA ou PNP leva ao acúmulo de metabólitos tóxicos em linfócitos
SCID autossômica recessiva devido a outras causas	Redução nas células T e B; redução na Ig de soro	Maturação defeituosa de células T e B; podem ser mutações nos genes <i>RAG</i> e outros genes envolvidos na recombinação de VDJ ou na sinalização de IL-7R

Imunodeficiências em célula B		
Doença	Deficiências funcionais	Mecanismo de defeito
Agamaglobulinemia ligada ao X	Diminuição em todos os isotipos de Ig do soro; redução nos números de célula B	Bloqueio na maturação além das células pré-B por causa de mutação na tirosina quinase de Bruton (BTK)
Deleções na cadeia pesada de Ig	IgG1, IgG2 ou IgG4 ausentes; algumas vezes associadas a ausência de IgA ou IgE	Deleção cromossomal envolvendo <i>locus</i> de cadeia pesada de Ig em 14q32

Imunodeficiências em célula T		
Doença	Deficiências funcionais	Mecanismo do defeito
Síndrome de DiGeorge	Diminuição nas células T; células B normais; Ig de soro normais ou diminuídas	Desenvolvimento anômalo da terceira e quarta bolsas branquiais, levando à hipoplasia de timo

FIGURA 12-3 Características das imunodeficiências congênitas causadas por defeitos na maturação dos linfócitos.

A tabela resume as imunodeficiências congênitas mais comuns nas quais os bloqueios genéticos são conhecidos e suas principais características. ADA, Adenosina desaminase; Ig, imunoglobulina; IL-7, interleucina-7; PNP, purina nucleosídeo fosforilase; RAG, gene ativador da recombinação.

Várias anomalias genéticas diferentes podem causar a SCID. Cerca de metade dos casos é ligada ao X, afetando apenas crianças do sexo masculino. Mais de 99% dos casos de **SCID ligada ao X** são causados por mutações na subunidade de sinalização da cadeia comum γ (γ_c) dos receptores para várias citocinas, incluindo a interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. (Pelo fato de a cadeia γ_c ter sido identificada pela primeira vez como uma das três cadeias do receptor de IL-2, ela também é chamada de cadeia IL-2R γ .) Quando a cadeia γ_c não é funcional, linfócitos imaturos, especialmente células pró-T, não podem-se proliferar em

resposta à IL-7, que é o principal fator de crescimento para essas células. Respostas defeituosas para IL-7 resultam em reduzidas sobrevivência e maturação dos precursores dos linfócitos. Em seres humanos, o defeito afeta sobretudo a maturação das células T (enquanto em camundongos as células B também são grandemente reduzidas). A consequência desse bloqueio é uma profunda diminuição nos números de células T maduras, imunidade celular deficiente e imunidade humoral debilitada por causa da ausência de células T auxiliares (mesmo que as células B possam amadurecer de forma quase normal). As células *natural killer* (NK) também são deficientes, porque a cadeia γ_c faz parte do receptor para IL-15, a principal citocina envolvida na proliferação e na maturação da célula NK.

Cerca de metade dos casos de **SCID autossômica** é causada por mutações em uma enzima chamada adenosina desaminase (ADA), que está envolvida na quebra da adenosina. A deficiência de ADA leva ao acúmulo de metabólitos tóxicos de purina nas células que estão sintetizando ativamente DNA, isto é, células em proliferação. Os linfócitos são particularmente suscetíveis à lesão por metabólitos de purina pelo fato de essas células sofrerem uma grande proliferação durante sua maturação. A deficiência de ADA resulta em um bloqueio maior na maturação de células T em comparação com a das células B; a imunidade humoral deficiente é, em grande parte, uma consequência da perda da função da célula T auxiliar. Um fenótipo similar é visto em indivíduos que possuem uma deficiência na purina nucleosídeo fosforilase (PNP). Outra causa importante de SCID autossômica é a mutação do gene decodificando uma cinase envolvida na sinalização pela cadeia de receptor da citocina γ_c . Essas mutações resultam nas mesmas anormalidades das SCID ligadas ao X devido às mutações γ_c descritas previamente. Causas raras de SCID autossômicas são as mutações nos genes *RAG1* ou *RAG2*, que codificam a recombinase VDJ que é necessária para recombinação dos genes de imunoglobulinas (Ig) e receptores de células T e maturação linfocitária ([Cap. 4](#)). Com a crescente aplicação da triagem do recém-nascido para identificar imunodeficiências congênicas, outras causas de SCID estão sendo descobertas.

A síndrome clínica mais comum causada por um bloqueio na maturação de células B é a **agamaglobulinemia ligada ao X** (antigamente descrita como agamaglobulinemia de Bruton). Nesse distúrbio, as células B na medula óssea são incapazes de amadurecer além do estágio de célula pré-B, resultando em uma diminuição importante ou ausência de linfócitos B maduros e imunoglobulinas séricas. A doença é causada por mutações no gene que codifica a quinase, chamado tirosina cinase de Bruton (BTK), resultando na falha de produção ou função desta enzima. A enzima é ativada pelos receptores de células pré-B expressos nas células pré-B e fornece sinais bioquímicos que promovem sobrevivência, proliferação e maturação dessas células. O gene para esta enzima está localizado no cromossomo X. Portanto, as mulheres que têm um alelo mutante do gene *BTK* em um dos cromossomos X são portadoras da doença, e os

filhos de homens que herdam o cromossomo X anormal são afetados. Em cerca de um quarto dos pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X, doenças autoimunes, sobretudo artrites, desenvolvem-se. Uma ligação entre imunodeficiência e autoimunidade parece paradoxal. Uma possível explicação para essa associação é que o BTK contribui para a sinalização do BCR e é necessário para a tolerância central das células B, portanto o BTK defeituoso pode resultar no acúmulo de células B autorreativas.

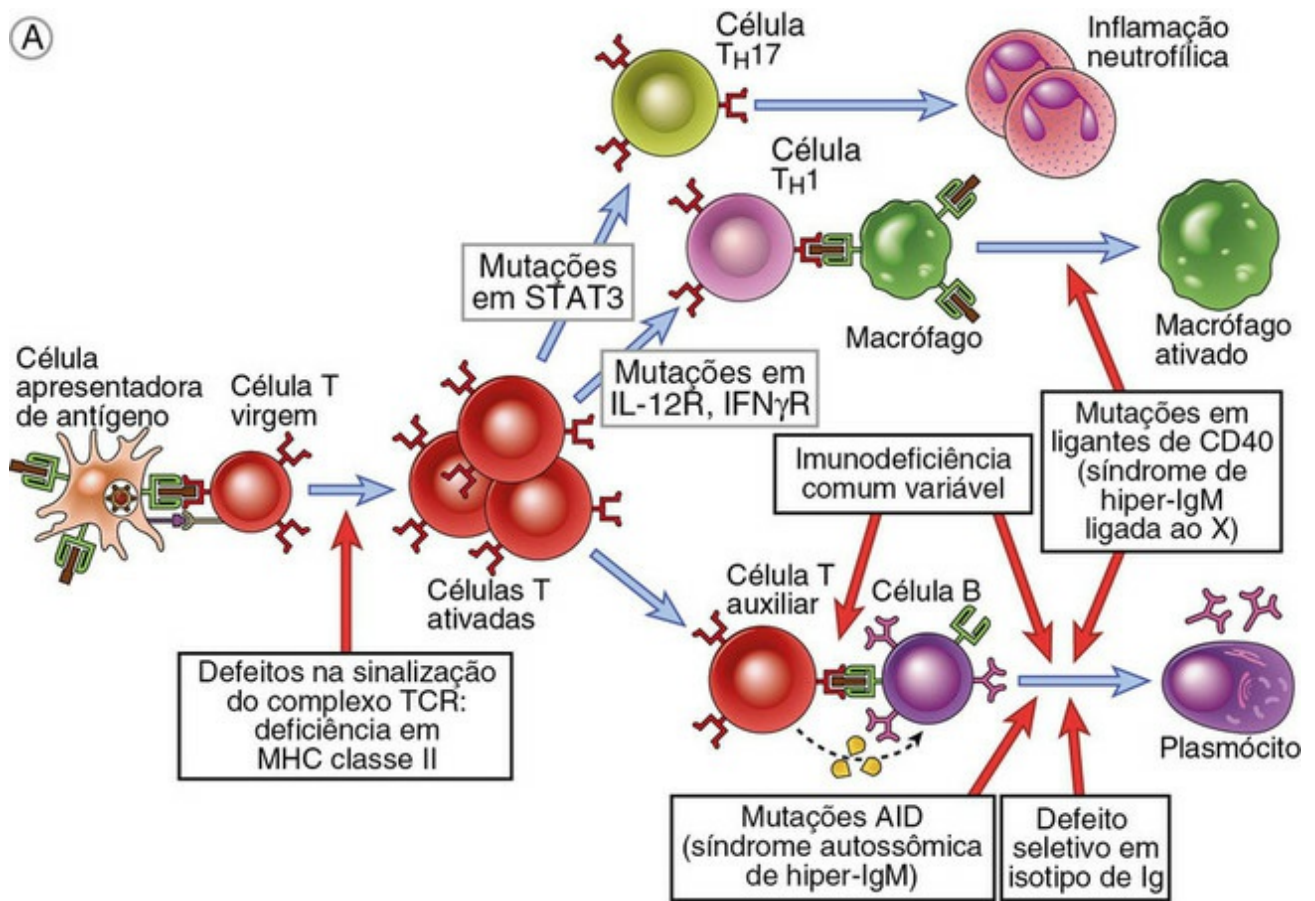
Defeitos seletivos na maturação de células T são muito raros. Dentre esses, a **síndrome de DiGeorge** é a mais comum. Ela resulta do desenvolvimento incompleto do timo (e das glândulas paratireoides) e de uma falha da maturação das células T. Os pacientes com a síndrome de DiGeorge tendem a melhorar com a idade, talvez porque a pequena quantidade de tecido tímico que realmente se desenvolve é capaz de assegurar alguma maturação de células T.

O tratamento de imunodeficiências primárias que afetam a maturação de linfócito varia com a doença. A SCID é fatal no início da vida, a não ser que o sistema imunológico do paciente seja reconstituído. O tratamento mais utilizado é o transplante de células-tronco hematopoiéticas, com compatibilidade cuidadosa de doador e receptor para evitar a doença do enxerto *versus* hospedeiro potencialmente grave. Para alguns defeitos selecionados de células B, os pacientes podem receber um *pool* de imunoglobulinas de doadores saudáveis para prover imunidade passiva. A terapia de substituição de imunoglobulinas apresentou enorme benefício na agamaglobulinemia ligada ao X. Embora o tratamento ideal para todas as imunodeficiências congênitas seja substituir o gene defeituoso, esta continua sendo uma meta distante para a maioria das doenças. Tem-se relatado terapia genética bem-sucedida em pacientes com SCID ligada ao X; um gene γ_c normal foi introduzido em suas células-tronco da medula óssea, que foram, então, transplantadas novamente para os pacientes. Entretanto, em alguns desses pacientes, a leucemia de célula T se desenvolveu logo depois, aparentemente porque o gene γ_c introduzido foi inserido perto de um oncogene e o ativou. Em todos os pacientes com essas doenças, as infecções são tratadas com antibióticos de acordo com a necessidade.

Defeitos na Ativação e na Função dos Linfócitos

O melhor entendimento sobre as moléculas envolvidas na ativação e no funcionamento linfocitário levou ao reconhecimento de mutações e de outras anormalidades nessas moléculas que resultam em distúrbios de imunodeficiência (Fig. 12-4). Esta seção descreve algumas das doenças em que linfócitos amadurecem normalmente, mas as funções de ativação e execução das células são defeituosas.

A



Doença	Deficiências funcionais	Mecanismos de defeito
Síndrome de hiper-IgM ligada ao X	Defeitos na ativação de macrófagos e células B dependentes de célula T auxiliar	Mutações em ligantes de CD40
Imunodeficiência comum variável	Redução ou nenhuma produção de isotipos ou subtipos seletivos de imunoglobulinas; suscetibilidade a infecções bacterianas ou nenhum problema clínico	Mutações no receptor para fatores de crescimento de célula B, coestimuladores
Expressão defeituosa de MHC classe II: A síndrome do linfócito desnudo	Falta de expressão de MHC classe II e ativação prejudicada da célula T CD4 ⁺ ; imunidade mediada por célula e imunidade humoral dependente de célula T defeituosas	Mutações em genes que codificam fatores de transcrição necessários para expressão do gene de MHC classe II
Defeito na expressão ou sinalização do complexo do receptor de célula T	Diminuição das células T ou taxas anormais de subconjuntos de CD4 ⁺ e CD8 ⁺ ; diminuição na imunidade mediada por célula	Raros casos devidos a mutações ou deleções em genes que codificam proteínas CD3, ZAP-70
Defeitos em respostas de T _H 1	Ativação de macrófago mediada por célula T diminuída; suscetibilidade à infecção microbiana intracelular	Raros casos devidos a mutações que codificam os receptores para IL-12 ou interferon- γ
Defeitos em respostas de T _H 17	Respostas inflamatórias mediadas por célula T diminuídas; suscetibilidade a infecções com bactérias piogênicas e candidíase mucocutânea	Raros casos devidos a mutações em genes que codificam STAT3, IL-17, IL-17R
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X	Proliferação descontrolada de célula B induzida por EBV, ativação descontrolada de macrófago e CTL, função defeituosa de célula NK e CTL	Mutações em <i>SAP</i>

FIGURA 12-4 Imunodeficiências congênitas associadas a defeitos na ativação linfocitária e funções efetoras.

Imunodeficiências congênitas podem ser causadas por defeitos genéticos na expressão de moléculas necessárias para apresentação de antígenos às células T, sinalização do receptor de antígeno dos linfócitos B ou T, ativação de células B e macrófagos por células T auxiliares e diferenciação de células B produtoras de anticorpos. **A**, Exemplos mostrando os locais nos quais as respostas imunes podem ser bloqueadas. **B**, A tabela resume as características de distúrbios selecionados de imunodeficiência congênita. Note que as anomalias na expressão do MHC classe II e na sinalização do complexo TCR podem causar maturação defeituosa de células T (Fig. 12-2), bem como ativação defeituosa das células que maturam, como mostrado aqui. AID, Desaminase induzida por ativação; ZAP-70, proteína de 70 kD associada à cadeia ζ .

A **síndrome da hiper-IgM ligada ao X** é caracterizada pela troca de classe (isotipo) de cadeias pesadas defeituosas de células B, resultando na IgM como principal anticorpo sérico e em deficiência grave de imunidade celular contra microrganismos intracelulares. A doença é causada por mutações no ligante CD40 (CD40L), a proteína da célula T auxiliar que se liga ao CD40 nas células B, células dendríticas e macrófagos, e assim faz a mediação da ativação dependente de células T dessas células (Caps. 6 e 7). O insucesso na expressão funcional do ligante CD40 leva a respostas deficientes de células B dependentes de células T,

como troca de classe na imunidade humoral e falha na ativação macrofágica dependente de célula T na imunidade celular. Meninos com essa doença são suscetíveis à infecção por *Pneumocystis jiroveci*, um fungo que sobrevive dentro de fagócitos na ausência de auxílio de células T. Uma forma autossômica recessiva da síndrome de hiper-IgM é vista em indivíduos com mutações que afetam a enzima desaminase induzida por ativação (AID, do inglês, *activation-induced deaminase*), que está envolvida na mudança de isótipo e na hipermutação somática (Cap. 7).

Deficiências genéticas na produção de isótipos de Ig selecionados são bastante comuns. Acredita-se que a deficiência de IgA afete uma em cada 700 pessoas, mas não causa problemas clínicos na maioria dos pacientes. O defeito que causa essas deficiências não é conhecido na maioria dos casos; raramente, as deficiências podem ser causadas por mutações de genes da região constante (C) da cadeia pesada de Ig. A **imunodeficiência comum variável** (CVID, do inglês, *common variable immunodeficiency*) é um grupo heterogêneo de doenças que compreende a forma mais comum de imunodeficiência primária. Essas doenças são caracterizadas pela resposta diminuída dos anticorpos às infecções e níveis séricos reduzidos de IgG, IgA e, com frequência, IgM. As causas subjacentes da CVID incluem defeitos em diversos genes envolvidos na maturação e ativação de células B. Alguns pacientes têm mutações em genes que codificam receptores para fatores de crescimento de célula B ou coestimuladores envolvidos nas interações célula T–célula B. Os pacientes têm infecções recorrentes, doença autoimune e linfomas.

A ativação defeituosa dos linfócitos T pode resultar da expressão deficiente das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A **síndrome do linfócito desnudo** é uma doença causada pela falha na expressão das moléculas do MHC classe II, como resultado de mutações nos fatores de transcrição que normalmente induzem expressão do MHC classe II. Lembre-se que as moléculas do MHC classe II apresentam antígenos peptídeos para reconhecimento pelas células T CD4⁺, e que esse reconhecimento é fundamental para o amadurecimento e a ativação das células T. A doença é manifestada pela redução profunda de células T CD4⁺ por causa da falha no amadurecimento dessas células no timo e deficiência da ativação nos órgãos linfoides periféricos.

Raros casos de deficiência de células T seletiva são causados por mutações afetando diversas vias de sinalização ou citocinas e receptores envolvidos na diferenciação de células T virgens em células efetoras. Dependendo da mutação e da extensão do defeito, pacientes afetados apresentam deficiência de células T grave ou deficiências em braços específicos da imunidade mediada por células T, como nas respostas do T_H1 (associadas a infecções micobacterianas atípicas) e respostas do T_H17 (associadas a infecções fúngicas e bacterianas). Esses defeitos revelaram a importância de diversas vias de ativação de células T, mas trata-se de distúrbios raros.

Defeitos na Imunidade Inata

Anormalidades em dois componentes da imunidade inata, fagócitos e sistema do complemento, são causas importantes de imunodeficiência (Fig. 12-5). A **doença granulomatosa crônica** é causada por mutações nos genes codificando subunidades da enzima fagócito oxidase, que catalisa a produção de intermediários reativos de oxigênio de ação microbicida nos lisossomas (Cap. 2). Como resultado, os neutrófilos e os macrófagos que fagocitam os microrganismos são incapazes de exterminá-los. O sistema imunológico tenta compensar essa deficiência convocando um número maior de macrófagos e ativando células T, que estimulam o recrutamento e a ativação de mais fagócitos. Portanto, grupos de fagócitos acumulam-se ao redor de processos infecciosos por microrganismos intracelulares, mas os microrganismos não podem ser destruídos de modo eficaz. Esses grupos se assemelham a granulomas, dando origem ao nome dessa doença. A **deficiência na adesão leucocitária** é causada por mutações em genes que codificam integrinas, moléculas necessárias para a expressão de ligantes para selectinas, ou moléculas de sinalização ativadas por receptores de quimiocina necessários para ativar integrinas. Integrinas e ligantes de selectina estão envolvidos na adesão de leucócitos a outras células. Como resultado dessas mutações, os leucócitos sanguíneos não se ligam firmemente ao endotélio vascular e não são recrutados normalmente para os locais de infecção.

Doença	Deficiências funcionais	Mecanismos de defeito
Doença granulomatosa crônica	Produção defeituosa de espécies reativas de oxigênio pelos fagócitos	Mutações em genes que codificam componentes da enzima oxidase de fagócito, mais frequentemente o citocromo b558
Deficiência-1 na adesão de leucócito	Ausência ou expressão defeituosa de integrinas β_2 , causando defeito nas funções de leucócitos dependentes de adesão	Mutações nos genes que codificam a cadeia β (CD18) de integrinas β_2
Deficiência-2 na adesão de leucócito	Ausência ou expressão deficiente de ligantes em leucócitos para E- e P-selectinas endoteliais, causando falha na migração de leucócitos para os tecidos	Mutações nos genes que codificam a proteína necessária para a síntese do componente do sialil-Lewis X dos ligantes de E- e P-selectina
Deficiência de C3 de complemento	Defeito na ativação da cascata do complemento	Mutações no gene C3
Deficiência de C2, C4 de complemento	Ativação deficiente da via clássica do complemento levando à suscetibilidade a infecção e desenvolvimento de doenças tipo lúpus	Mutações no gene C2 ou C4
Síndrome de Chédiak-Higashi	Função lisossomal defeituosa em neutrófilos, macrófagos e células dendríticas e defeito na função de grânulos em células <i>natural killer</i>	Mutações no gene que codifica proteína reguladora do tráfego lisossomal
Encefalite por herpes-vírus simples (HSV-1)	Imunidade antiviral defeituosa no SNC	Mutações no gene que codifica TLR3
Pneumonia bacteriana recorrente	Respostas imunes inatas defeituosas a bactérias piogênicas	Mutações no gene que codifica MyD88

FIGURA 12-5 Imunodeficiências congênitas causadas por defeitos na imunidade inata.

A tabela lista doenças de imunodeficiências causadas por defeitos em vários componentes do sistema imunológico inato.

Foram descritas deficiências de quase todas as proteínas do complemento e muitas proteínas reguladoras do complemento (Cap. 8). A deficiência de C3 resulta em infecções graves, e em geral é fatal. Deficiências de C2 e C4, dois componentes da via clássica de ativação do complemento, resultam no aumento de infecção bacteriana ou viral ou no aumento da incidência de lúpus eritematoso sistêmico, presumivelmente em decorrência da depuração defeituosa de complexos imunes. Deficiências de proteínas reguladoras do complemento levam a diversas síndromes associadas à ativação excessiva do complemento.

A **síndrome de Chédiak-Higashi** é uma imunodeficiência em que os grânulos lisossômicos de leucócitos não funcionam normalmente. Supõe-se que o defeito imunológico afete fagócitos e células NK, e se manifeste por suscetibilidade

aumentada à infecção bacteriana.

Raros pacientes foram descritos com mutações afetando os receptores do tipo Toll (TLR, do inglês, *Toll-like receptors*) ou vias de sinalização dos TLR, incluindo moléculas necessárias para a ativação do fator de transcrição fator nuclear κ B (NF- κ B). Surpreendentemente, várias dessas mutações tornam os pacientes suscetíveis a apenas um conjunto limitado de infecções. Por exemplo, mutações que afetam o MyD88, uma proteína de adaptação a jusante de muitos TLR, estão associadas à pneumonia bacteriana grave (mais frequentemente pneumocócica), e mutações que afetam o TLR3 estão associadas à encefalite por herpes-vírus recorrente, mas, aparentemente, não a outras infecções virais. Esses fenótipos clínicos bastante restritos sugerem uma redundância considerável nos mecanismos de defesa do hospedeiro, de modo que defeitos em uma via podem ser compensados por outras vias e os pacientes não são suscetíveis a uma ampla variedade de infecções.

Anormalidades Linfocitárias Associadas a Outras Doenças

Algumas doenças sistêmicas que envolvem múltiplos sistemas orgânicos, e cujas principais manifestações não são imunológicas, podem ter um componente de imunodeficiência. A **síndrome de Wiskott-Aldrich** é caracterizada por eczema, diminuição de plaquetas e imunodeficiência. Trata-se de uma doença ligada ao cromossomo X causada por uma mutação em um gene que codifica uma proteína que se liga a várias moléculas adaptadoras e componentes citoesqueléticos nas células hematopoiéticas. Por causa da ausência dessa proteína, as plaquetas e os leucócitos são pequenos, não se desenvolvem normalmente e falham em migrar normalmente. A **ataxia-telangiectasia** é caracterizada por anormalidades na marcha (ataxia), malformações vasculares (telangiectasia) e imunodeficiência. A doença é causada por mutações em um gene cujo produto pode estar envolvido no reparo de DNA. Defeitos nessa proteína podem levar a um reparo anormal do DNA (p. ex., durante recombinação de segmentos de genes de receptores de antígenos), resultando em maturação linfocitária deficiente.

Imunodeficiências adquiridas (secundárias)

Deficiências no sistema imunológico com frequência se desenvolvem por causa de anormalidades que não são genéticas, mas adquiridas durante a vida (Fig. 12-6). A mais importante dessas anormalidades é a infecção pelo HIV, que é descrita mais adiante. As causas mais frequentes de imunodeficiências secundárias nos países desenvolvidos são cânceres na medula óssea e várias terapias. O tratamento do câncer com drogas quimioterápicas e radioterapia pode lesar células proliferativas, incluindo precursores da medula óssea e linfócitos maduros, resultando em imunodeficiência. Fármacos imunossupressores usados na prevenção da rejeição do enxerto e fármacos para doenças inflamatórias, incluindo algumas das terapias mais recentes (p. ex., antagonistas de TNF,

bloqueio de coestimulação), são criados para suprimir as respostas imunológicas. Portanto, a imunodeficiência é uma complicação de tais terapias. A desnutrição proteico-calórica resulta em deficiências de quase todos os componentes do sistema imunológico, e é uma causa comum de imunodeficiência nos países subdesenvolvidos.

Causa	Mecanismo
Infecção por vírus da imunodeficiência humana	Depleção de células T auxiliares CD4 ⁺
Tratamentos de irradiação e quimioterapia para o câncer	Diminuição nos precursores da medula óssea para todos os leucócitos
Imunossupressão por rejeição a enxerto e doenças inflamatórias	Depleção ou comprometimento funcional de linfócitos
Envolvimento de medula óssea por cânceres (metástases, leucemias)	Sítios reduzidos de desenvolvimento de leucócitos
Desnutrição proteico-calórica	Desorganização metabólica inibe a maturação e a função linfocitárias
Remoção do baço	Fagocitose de microrganismos diminuída

FIGURA 12-6 Imunodeficiência adquirida (secundária).

A tabela lista as causas mais comuns de imunodeficiências adquiridas e como elas levam a defeitos nas respostas imunológicas.

Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)

Embora a AIDS tenha sido reconhecida pela primeira vez como uma entidade distinta nos anos 1980, ela se tornou um dos males mais devastadores da história. A AIDS é causada por infecção pelo HIV. Estima-se que existam 34 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo e, dentre elas, cerca de 70% estão na África e 20% na Ásia. Mais de 30 milhões de mortes são atribuíveis ao HIV/AIDS, com cerca de 2 milhões de mortes anualmente. Fármacos antirretrovirais eficazes foram desenvolvidos, mas a infecção continua a se disseminar em partes do mundo onde essas terapias não estão amplamente disponíveis, e em alguns países africanos, mais de 30% da população têm infecção por HIV. Esta seção

descreve importantes características do HIV, como ele afeta os humanos e a doença que ele causa, com uma breve discussão da situação atual do desenvolvimento de tratamentos e vacinas.

Vírus da Imunodeficiência Humana

O vírus da imunodeficiência humana é um retrovírus que infecta células do sistema imunológico, principalmente linfócitos T CD4⁺, e causa destruição progressiva dessas células. Uma partícula infecciosa do HIV consiste em duas fitas de RNA no interior do núcleo proteico, circundadas por um envelope lipídico derivado de células hospedeiras infectadas, mas contendo proteínas virais (Fig. 12-7). O RNA viral codifica proteínas estruturais, várias enzimas e proteínas que regulam a transcrição de genes virais e o ciclo de vida do vírus.

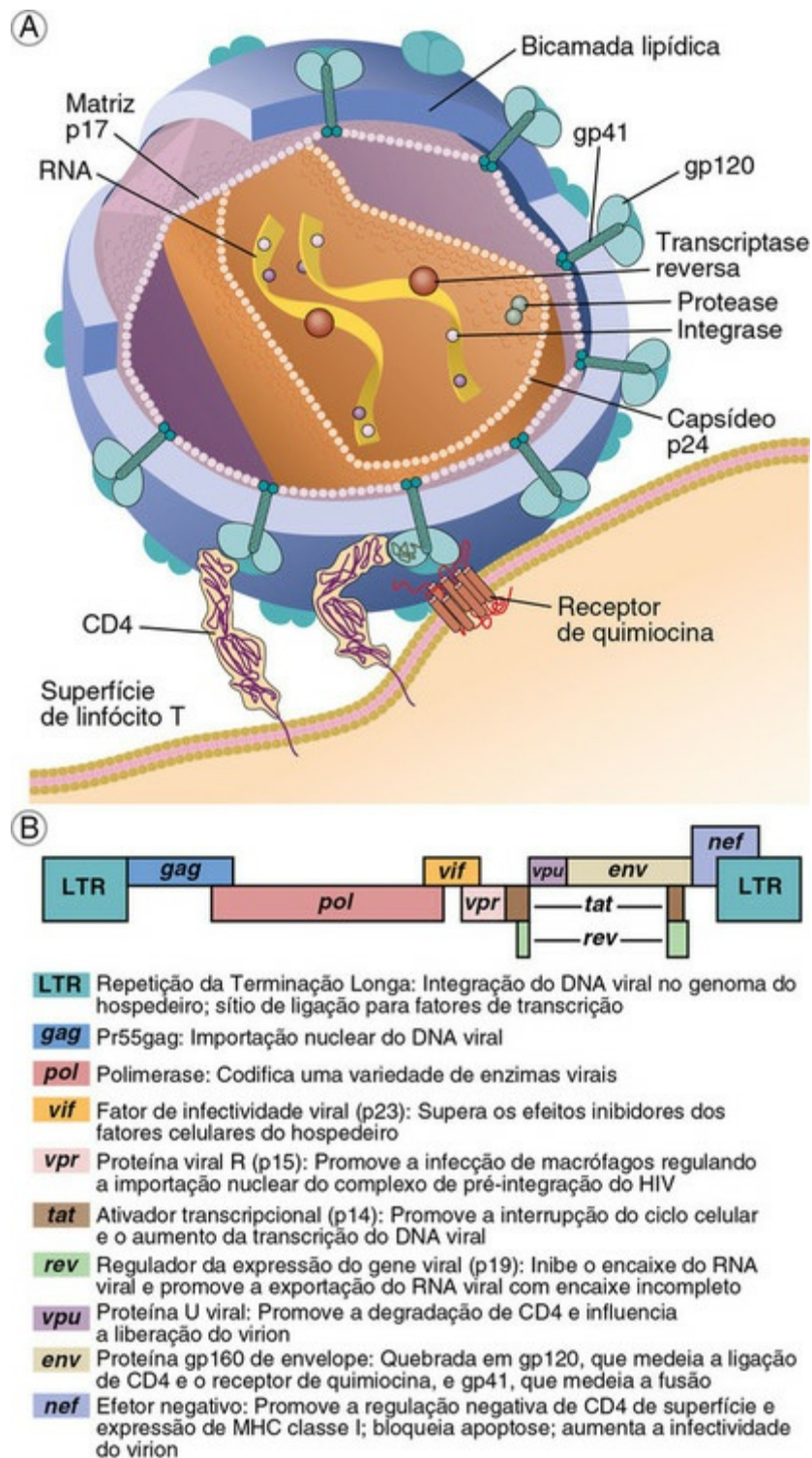


FIGURA 12-7 Estrutura e genes do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A, Um virion HIV-1 é mostrado próximo à superfície de uma célula T. O HIV-1 consiste em duas fitas idênticas de RNA (o genoma viral) e enzimas associadas, incluindo transcriptase reversa, integrase e protease, empacotadas em um núcleo com formato cônico, composto da proteína capsídeo p24 com uma matriz proteica circunjacente p17, todas envolvidas por um envelope de membrana fosfolipídica derivado da célula hospedeira. As proteínas de membrana codificadas pelo vírus (gp41 e gp120) estão ligadas ao envelope. O CD4 e receptores de quimiocina na superfície da célula hospedeira funcionam como receptores para o HIV-1. **B**, O genoma do HIV-1 consiste em genes cujas posições são indicadas de forma diferenciada como blocos coloridos. Alguns genes contêm sequências que se sobrepõem a sequências de outros genes, como mostrado pelos blocos superpostos, mas são lidos de forma diferente pela RNA polimerase da célula hospedeira. Blocos com formato semelhante separados por linhas (*tat*, *rev*) indicam genes cujas

sequências codificadoras são separadas no genoma e requerem combinação de RNA para produzir RNA mensageiro funcional. As principais funções das proteínas codificadas pelos diferentes genes virais estão listadas. MHC, Complexo principal de histocompatibilidade. (A adaptado da capa, The New Face of AIDS. Science 272:1841-2102, 1996. © Terese Winslow. B adaptado de Greene WC: AIDS and the immune system. © 1993 by Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.)

O ciclo de vida do HIV consiste nos seguintes passos sequenciais: infecção das células, produção de DNA viral e sua integração no interior do genoma do hospedeiro, expressão dos genes virais e produção de partículas virais (Fig. 12-8). O HIV infecta as células devido à sua principal glicoproteína do envelope, chamada gp120 (para glicoproteína 120 kD), que se liga ao CD4 e receptores de quimiocinas particulares (sobretudo o CXCR4 nas células T e o CCR5 nos macrófagos) nas células humanas. Os principais tipos celulares que podem ser infectados pelo HIV são linfócitos T CD4⁺, macrófagos e células dendríticas. Após se ligar a receptores celulares, a membrana viral se funde com a membrana celular do hospedeiro e o vírus entra no citoplasma celular. Aqui, o vírus é descoberto pela protease viral e o seu RNA é liberado. Uma cópia de DNA do RNA viral é sintetizada pela enzima transcriptase reversa viral (um processo característico de todos os retrovírus), e o DNA se integra ao DNA da célula hospedeira pela ação da enzima integrase. O DNA viral integrado é chamado pró-vírus. Caso a célula T infectada, macrófago ou célula dendrítica seja ativado por algum estímulo extrínseco, como outro agente infeccioso, a célula responde ativando a transcrição de muitos genes próprios e frequentemente pela produção de citocinas. Uma consequência negativa dessa resposta protetora normal é que as citocinas e o próprio processo de ativação celular também podem ativar o pró-vírus, levando à produção de RNA virais e proteínas. O vírus é, então, capaz de formar uma estrutura central, que migra para a membrana celular, adquire um envelope lipídico do hospedeiro e é liberado como uma partícula infecciosa viral, pronta para infectar outra célula. O pró-vírus HIV integrado pode permanecer latente no interior das células infectadas por meses ou anos, escondido do sistema imunológico do paciente (e até mesmo de terapias antivirais, discutidas adiante).

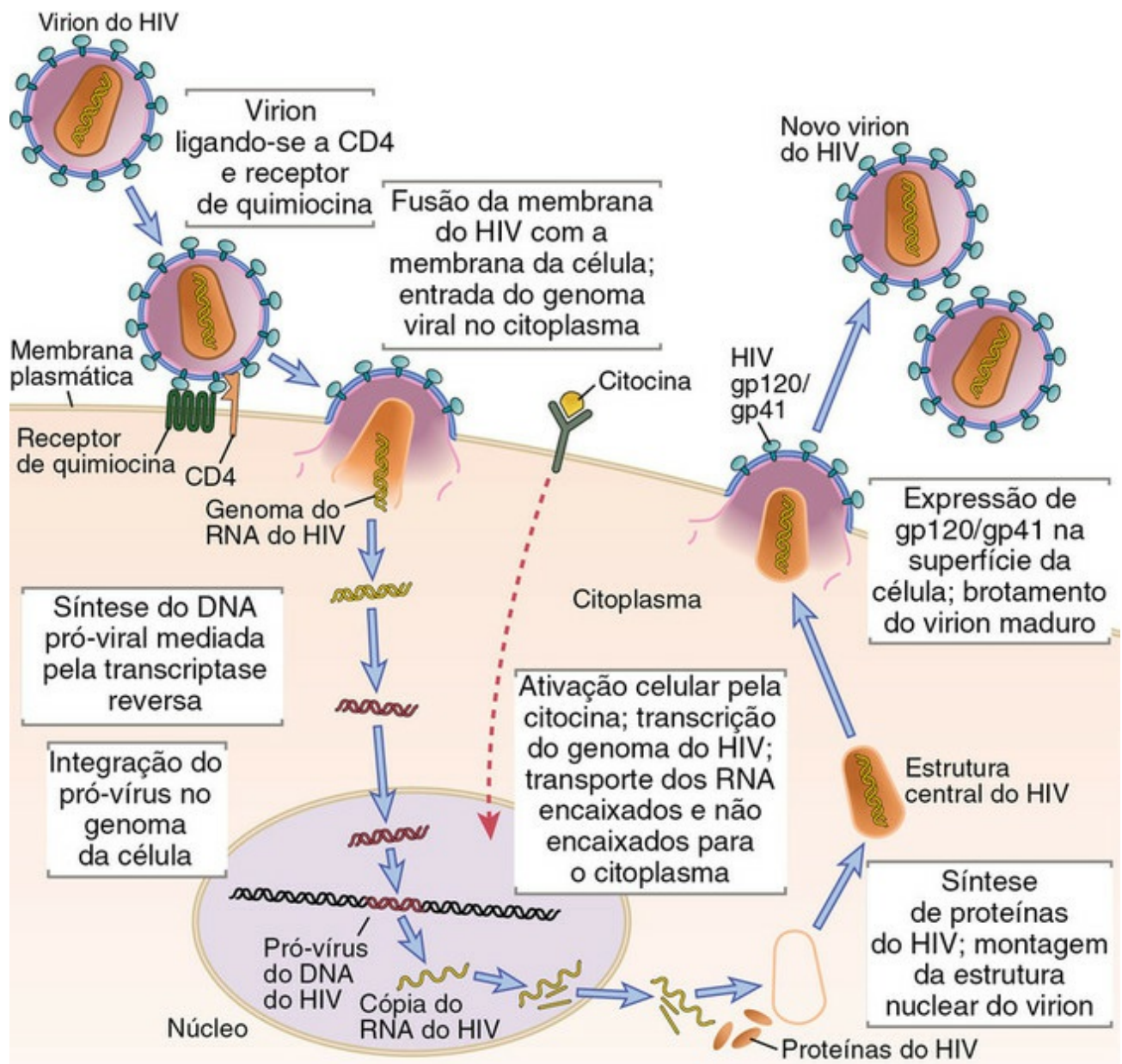


FIGURA 12-8 Ciclo de vida do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). São exibidos os passos sequenciais da reprodução do HIV, da infecção inicial de uma célula hospedeira à liberação de uma nova partícula viral (virion). Com o objetivo de ser mais claro, a produção e a liberação de apenas um novo virion são exibidas. Na realidade, uma célula infectada produz muitos virions, cada um capaz de infectar as células da vizinhança, levando à disseminação da infecção.

A maioria dos casos de AIDS é causada pelo HIV-1(*i.e.*, HIV tipo 1). Um vírus relacionado, HIV-2, é responsável por alguns casos da doença.

Patogênese da AIDS

A AIDS se desenvolve ao longo de muitos anos à medida que o HIV latente torna-se ativado e destrói células do sistema imunológico. A produção do vírus leva à morte das células infectadas assim como dos linfócitos não infectados, à deficiência imunológica subsequente e à AIDS clínica (Fig. 12-9). A infecção pelo HIV é adquirida por relação sexual, agulhas contaminadas usadas por usuários de drogas intravenosas, transferência transplacentária ou transfusão de sangue ou produtos sanguíneos infectados. Após a infecção pode existir uma viremia aguda

e breve, quando o vírus é detectado no sangue, o que suscita uma resposta do hospedeiro como em qualquer infecção viral leve. O vírus infecta as células T CD4⁺, as células dendríticas e os macrófagos, nos locais de entrada pelo epitélio, nos órgãos linfoides, como os linfonodos e no sangue. Em tecidos mucosos nos locais de entrada, pode haver destruição considerável das células T infectadas. Em função de uma grande fração dos linfócitos do corpo, e especialmente células T de memória, residir nesses tecidos, o resultado da destruição local pode ser um déficit funcional significativo que não se reflete na presença de células infectadas no sangue ou na depleção de células T circulantes. As células dendríticas podem capturar o vírus quando ele entra pelo epitélio mucoso e transportá-lo para órgãos linfoides periféricos, onde infectam células T. Raros indivíduos com mutações no *CCR5*, que não permite a entrada do HIV nos macrófagos, podem ficar livres da doença por anos após a infecção pelo HIV, indicando a importância da infecção do macrófago na progressão à AIDS. O pró-vírus integrado pode ser ativado em células infectadas, como previamente descrito, levando à produção de partículas virais e disseminação da infecção. Durante o curso da infecção pelo HIV, a principal fonte de partículas virais infecciosas é a célula T CD4⁺ ativada; células dendríticas e macrófagos são reservatórios da infecção.

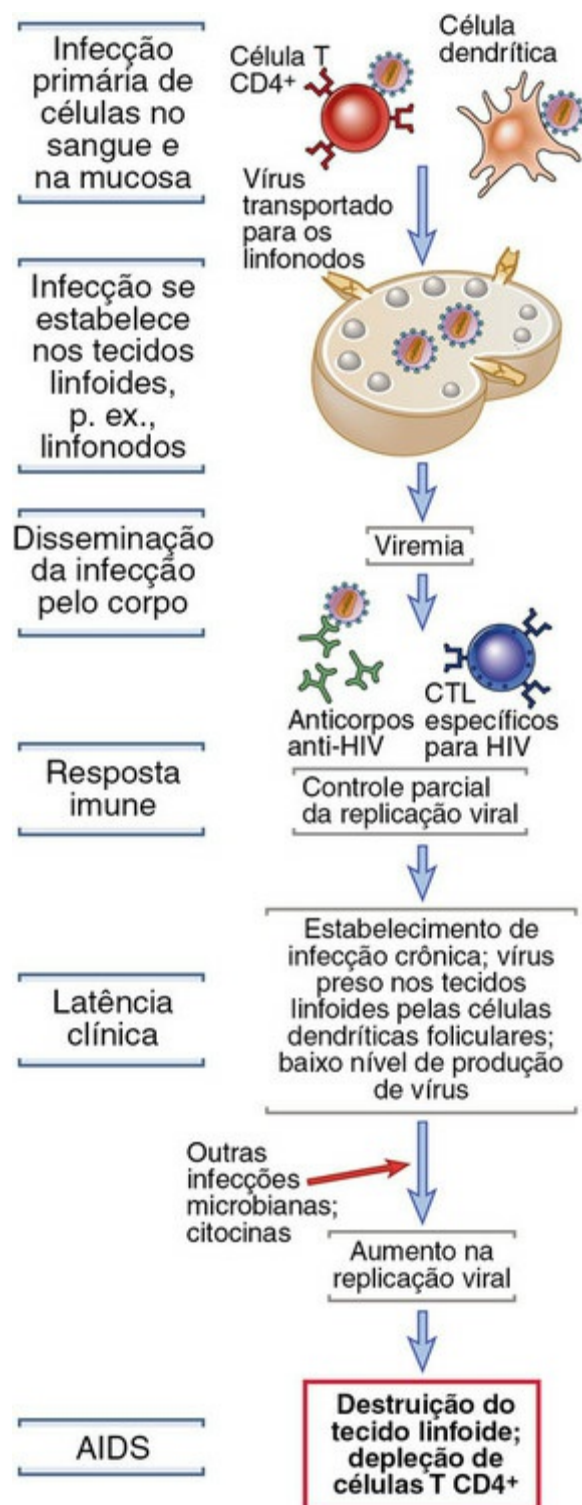


FIGURA 12-9 Patogênese da doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana.

Os estágios da doença do HIV correlacionam-se com uma disseminação do HIV do local inicial de infecção para os tecidos linfoides por todo o corpo. A resposta imunológica do hospedeiro controla temporariamente a infecção aguda, mas não evita o estabelecimento da infecção crônica das células dos tecidos linfoides. Citocinas produzidas em resposta ao HIV e outros agentes estão disponíveis para produção do HIV e progressão para a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). CTL, linfócitos T citotóxicos.

A depleção de células T CD4⁺ após a infecção pelo HIV é causada por um efeito citopático do vírus, resultando na produção de partículas virais nas células infectadas e na morte das células não infectadas. A expressão ativa do gene viral e a produção de proteína podem interferir no mecanismo sintético das células T.

Portanto, células T infectadas nas quais o vírus está se replicando são exterminadas durante esse processo. A perda das células T durante a progressão para AIDS é maior do que o número de células infectadas. O mecanismo dessa perda de células T permanece pouco definido. Uma possibilidade é que as células T sejam cronicamente ativadas, talvez pelas infecções que são comuns nesses pacientes, e a estimulação crônica culmine em apoptose pela via chamada morte celular induzida por ativação.

Outras células infectadas, como células dendríticas e macrófagos, também podem morrer, resultando em destruição da arquitetura dos órgãos linfoides. Muitos estudos têm sugerido que a deficiência imunológica resulta não apenas da depleção de células T, mas também de várias anormalidades funcionais nos linfócitos T e outras células imunológicas (células dendríticas e macrófagos). Entretanto, o significado desses defeitos funcionais ainda não foi estabelecido, e a perda de células T (seguida por uma queda na contagem sanguínea de células T CD4⁺) permanece o indicador mais confiável da progressão da doença.

Características Clínicas da Infecção por HIV e da AIDS

O curso clínico da infecção pelo HIV é caracterizado por diversas fases, culminando na imunodeficiência ([Fig. 12-10, A](#)). Logo após a infecção pelo HIV, os pacientes podem experimentar uma doença leve e aguda com febre e mal-estar, correlacionados com a viremia inicial. Essa doença regride em poucos dias e entra em um período de latência clínica. Durante essa latência, geralmente há uma perda progressiva de células T CD4⁺ nos tecidos linfoides e destruição da arquitetura desses tecidos. Consequentemente, a contagem sanguínea de células T CD4⁺ começa a declinar, e quando a contagem cai abaixo de 200 por mm³ (o normal é de cerca de 1.500 células por mm³), os pacientes tornam-se suscetíveis a infecções e são diagnosticados com AIDS.

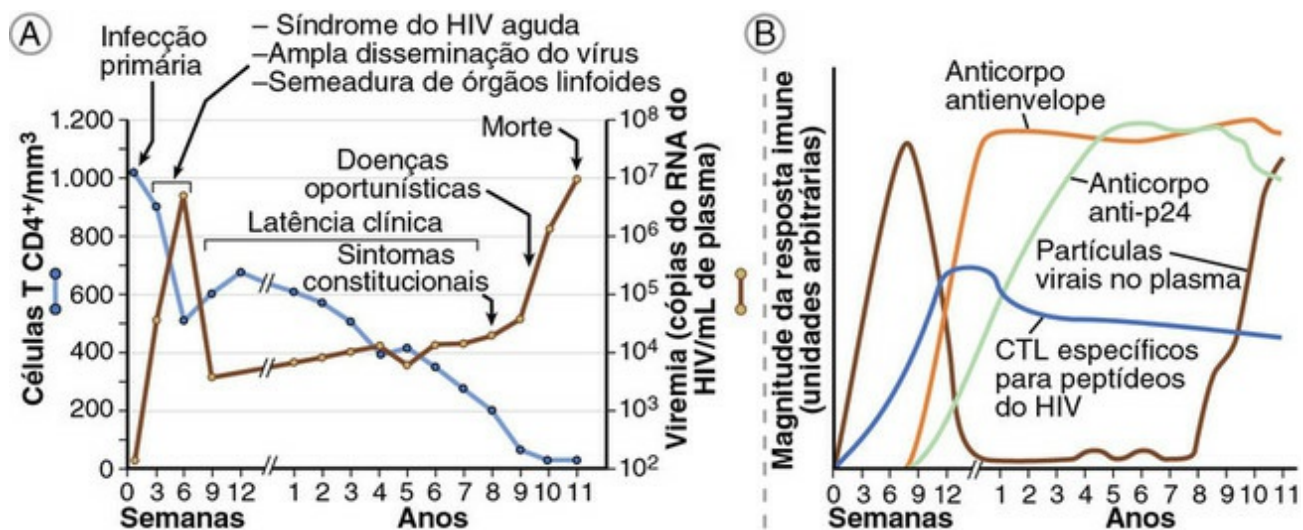


FIGURA 12-10 Curso clínico da doença pelo HIV.

A, O vírus originado no sangue (viremia plasmática) é detectado precocemente após a infecção e pode ser acompanhado pelos sintomas sistêmicos típicos da síndrome aguda pelo HIV. O vírus se dissemina pelos órgãos linfoides, mas a viremia plasmática cai para níveis baixos (detectáveis apenas por ensaios sensíveis de reação em cadeia da polimerase após transcriptase reversa) e permanece dessa maneira por muitos anos. As contagens de células T CD4⁺ diminuem de forma constante durante esse período de latência clínica por causa da replicação viral ativa e da destruição celular nos tecidos linfoides.

Conforme o nível das células T CD4⁺ cai, há maior risco de infecção e outros componentes clínicos da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). **B,** Magnitude e cinética das respostas imunes, mostradas em unidades arbitrárias relativas. CTL, linfócitos T citotóxicos. (Reproduzida com permissão de Pantaleo G, Graziosi C, Fauci A: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 328: 327-335, 1993.)

As manifestações clinicopatológicas da AIDS na fase final são, sobretudo, o resultado da suscetibilidade aumentada a infecções e algumas neoplasias, como uma consequência da imunodeficiência. Os pacientes que não fazem uso de fármacos antirretrovirais são frequentemente infectados por agentes intracelulares, como vírus, o patógeno fúngico *Pneumocystis jiroveci* e micobactérias atípicas, todos combatidos pela imunidade mediada por células T. Muitos desses agentes estão presentes no meio ambiente, mas eles não infectam indivíduos saudáveis com sistemas imunológicos intactos. Como essas infecções são vistas em indivíduos imunodeficientes, nos quais os agentes têm uma oportunidade de estabelecer a infecção, esses tipos de infecções são conhecidos como oportunistas. Muitas das infecções oportunistas são causadas por vírus, como o citomegalovírus. Os pacientes com AIDS apresentam respostas deficientes do linfócito T citotóxico (CTL) aos vírus, mesmo que o HIV não infecte as células T CD8⁺. As respostas do CTL são deficientes, provavelmente porque as células T auxiliares CD4⁺ (os principais alvos do HIV) são necessárias para uma resposta completa do CTL CD8⁺ contra muitos antígenos virais (Caps. 5 e 6). Os pacientes com AIDS têm maior risco de infecções por bactérias extracelulares, provavelmente por causa das respostas deficientes de anticorpos dependentes das células T auxiliares aos antígenos bacterianos. Os pacientes também se

tornam suscetíveis a neoplasias causadas por vírus oncogênicos. Os dois tipos mais comuns de neoplasias são os linfomas de células B, causados pelo vírus Epstein-Barr, e um tumor de pequenos vasos sanguíneos, denominado sarcoma de Kaposi, que é causado por herpes-vírus. Os pacientes com AIDS avançada frequentemente têm uma síndrome consumptiva, com uma perda significativa de massa corporal causada pelo metabolismo alterado e pela ingesta calórica reduzida. Alguns pacientes com AIDS desenvolvem demência, causada provavelmente pela infecção dos macrófagos (micróglia) no cérebro.

O curso clínico do HIV/AIDS foi dramaticamente alterado pela terapia efetiva com fármacos antirretrovirais. Com tratamento apropriado, os pacientes exibem progressão muito lenta da doença, poucas infecções oportunistas e incidência muito reduzida de câncer e demência.

A resposta imunológica ao HIV é ineficaz no controle da disseminação do vírus e seus efeitos patológicos. Pacientes infectados produzem anticorpos e CTL contra antígenos virais, e as respostas ajudam a limitar a síndrome aguda inicial pelo HIV (Fig. 12-10, B). Mas essas respostas imunológicas em geral não evitam a progressão da doença. Os anticorpos contra as glicoproteínas do envelope (tal como a gp120) podem ser ineficientes, porque o vírus rapidamente sofre mutação na região da gp120, que é alvo da maioria dos anticorpos. Os CTL são, com frequência, ineficazes na eliminação das células infectadas, porque o vírus inibe a expressão das moléculas do MHC classe I pelas células infectadas. As respostas imunológicas ao HIV paradoxalmente podem promover a disseminação da infecção. Partículas virais cobertas por anticorpos podem-se ligar a receptores Fc nos macrófagos e nas células dendríticas foliculares nos órgãos linfoides, aumentando, assim, a entrada de vírus no interior dessas células e criando reservatórios adicionais de infecção. Caso os CTL sejam capazes de destruir as células infectadas, as células mortas são eliminadas por fagocitose, que resulta na disseminação do vírus para os macrófagos. Ao infectar e, desse modo, interferir na função das células imunológicas, o vírus é capaz de evitar a sua própria erradicação.

Uma pequena parte dos pacientes controla a infecção por HIV sem terapia; esses indivíduos são muitas vezes denominados controladores de elite ou não progressivos em longo prazo. Tem havido grande interesse em definir os genes que podem proteger esses indivíduos, pois a elucidação desses genes pode sugerir abordagens terapêuticas. Alguns desses indivíduos herdam uma deleção no receptor de quimiocina CCR5 que compromete sua capacidade de funcionar como um correceptor para a entrada do vírus. A presença de certos alelos HLA, como o HLA-B57 e o HLA-B27, também parece ser protetora, talvez pelo fato de essas moléculas HLA serem particularmente eficientes em apresentar peptídeos de HIV a células T CD8⁺.

Tratamento e Estratégias de Vacinação

O tratamento atual da AIDS visa controlar a replicação do HIV e as complicações

inefecciosas da doença. Combinações de fármacos que bloqueiam a atividade das enzimas virais transcriptase reversa, protease e integrase estão agora sendo administradas precocemente no curso da infecção, com benefícios consideráveis. Esse tratamento, chamado de terapia antirretroviral de alta atividade (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*) ou terapia de combinação antirretroviral (ART). O vírus é capaz de mutações que podem torná-lo resistente a esses fármacos, e os reservatórios latentes do vírus não são erradicados. Foram desenvolvidos fármacos adicionais que inibem a fusão dos vírus com as células do hospedeiro.

O desenvolvimento de vacinas eficazes serão provavelmente um componente importante da estratégia para o controle da infecção por HIV ao redor do mundo. Uma vacina bem-sucedida provavelmente precisa induzir uma resposta imunológica inata, altos títulos de anticorpos neutralizantes e uma resposta forte de células T, assim como uma imunidade de mucosas. Tem-se provado a dificuldade de atingir todos esses objetivos com as estratégias de vacinação atuais. Um desafio adicional é a capacidade de proteger contra todos os subtipos de HIV. Esforços iniciais foram centrados na gp120 como um imunogênico, mas este mostrou-se malsucedido devido às altas taxas de mutações na gp120. Tentativas mais recentes envolveram combinações de imunização com DNA e poxvírus recombinantes, codificando diversas proteínas diferentes do HIV. Levará alguns anos para se julgar a eficácia das novas vacinas em ensaios clínicos.

Resumo

- ✱ As imunodeficiências são causadas por defeitos em vários componentes do sistema imunológico e resultam em maior suscetibilidade a infecções e algumas neoplasias. Imunodeficiências congênitas (primárias) são causadas por anormalidades genéticas. Imunodeficiências adquiridas (secundárias) são o resultado de infecções, cânceres, desnutrição ou tratamentos para outras condições que afetam adversamente as células do sistema imunológico.
- ✱ Algumas imunodeficiências congênitas resultam de mutações que bloqueiam a maturação de linfócitos. A imunodeficiência combinada grave pode ser causada por mutações na cadeia γ_c do receptor de citocina que reduz a proliferação de linfócitos imaturos direcionada pela IL-7, por meio de mutações em enzimas envolvidas no metabolismo da purina e por outros defeitos na maturação linfocitária. Os defeitos seletivos de maturação das células B são vistos na agamaglobulinemia ligada ao X causada por anormalidades em uma enzima envolvida na maturação de células B (BTK), e defeitos seletivos de maturação da célula T são vistos na síndrome de DiGeorge, na qual o timo não se desenvolve normalmente.
- ✱ Algumas imunodeficiências são causadas por defeitos na ativação dos linfócitos, apesar da normalidade do processo de maturação. A síndrome da hiper-IgM ligada ao X é causada por mutações no gene que codifica o ligante

CD40, e as respostas das células B dependentes das células T auxiliares (p. ex., troca de classe da cadeia pesada de Ig) e a ativação macrófágica dependente de células T são falhas. A síndrome do linfócito desnudo é causada pela expressão defeituosa nas proteínas do MHC classe II, o que resulta em amadurecimento e ativação defeituosos das células T CD4⁺.

- ✱ A síndrome da imunodeficiência adquirida é causada pelo retrovírus HIV, que infecta as células T CD4⁺, macrófagos e células dendríticas pelo uso de uma proteína do envelope (gp120) para se ligar ao CD4 e aos receptores de quimiocina. O RNA viral é transcrito inversamente e o DNA resultante se integra ao genoma do hospedeiro e pode ser ativado para produzir vírus infecciosos. As células infectadas morrem durante este processo de replicação viral, e a morte das células do sistema imunológico é o principal mecanismo pelo qual o vírus causa imunodeficiência.
- ✱ O curso clínico da infecção pelo HIV em geral consiste em uma viremia aguda, latência clínica com destruição progressiva de células T CD4⁺ e dissolução de tecidos linfoides e, finalmente, AIDS, com imunodeficiência grave resultando em infecções oportunistas, algumas neoplasias, perda de peso e, às vezes, demência. O tratamento da infecção pelo HIV é desenvolvido para interferir com o ciclo de vida do vírus. O desenvolvimento de vacina está em andamento.

Perguntas de revisão

1. Quais são as manifestações clinicopatológicas mais comuns de imunodeficiências?
2. Quais são algumas das proteínas afetadas por mutações que podem bloquear a maturação de linfócitos T e B em imunodeficiências humanas?
3. Quais são algumas das mutações que podem bloquear a ativação ou função efetora de células T CD4⁺ e células B maduras e quais as consequências clinicopatológicas dessas mutações?
4. Como o HIV infecta as células e se replica no interior delas?
5. Quais são as principais manifestações clínicas de infecção por HIV avançada e qual a patogênese dessas manifestações?

As respostas e as discussões das Perguntas de Revisão estão disponíveis em studentconsult.com.br.

Leituras Sugeridas

Capítulo 1

- Bromley, S. K., Mempel, T. R., Luster, A. D. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nature Immunology*. 2008; 9:970–980.
- Burnet, F. M. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science*. 1957; 20:67–69.
- Drayton, D. L., Liao, S., Mounzer, R. W., Ruddle, N. H. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature Immunology*. 2006; 7:344–353.
- Jerne, N. K. The natural-selection theory of antibody formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1955; 41:849–857.
- Luster, A. D., Alon, R., von Andrian, U. H. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nature Immunology*. 2005; 6:1182–1190.
- Mebius, R. E., Kraal, G. Structure and function of the spleen. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5:606–616.
- Sallusto, F., Baggiolini, M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature Immunology*. 2008; 9:949–952.
- Von Andrian, U. H., Mempel, T. R. Homing and cellular trafficking in lymph nodes. *Nature Reviews Immunology*. 2003; 3:867–878.

Capítulo 2

- Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006; 124:783–801.
- Amulic, B., Cazalet, C., Hayes, G. L. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30:459–489.
- Blasius, A. L., Beutler, B. Intracellular Toll-like receptors. *Immunity*. 2010; 32:305–315.
- Borregaard, N. Neutrophils: from marrow to microbes. *Immunity*. 2010; 33:657–670.
- Chen, G., Shaw, M. H., Kim, Y. G., Nuñez, G. Nod-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annual Review of Pathology*. 2009; 4:365–398.
- Dale, D. C., Boxer, L., Liles, W. C. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*. 2008; 112:935–945.
- Franchi, L., Munoz-Planilla, R., Nunez, G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nature Immunology*. 2012; 13:325–332.
- Hotchkiss, R. S., Karl, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:138–150.
- Janeway, C., Medzhitov, R. Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology*. 2002; 20:197–216.
- Kawai, T., Akira, S. Innate immune recognition of viral infection. *Nature Immunology*. 2006; 7:131–137.
- Klotman, M. E., Chang, T. L. Defensins in innate antiviral immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2006; 6:447–456.
- Lanier, L. L. N.K cell recognition. *Annual Review of Immunology*. 2005; 23:225–274.
- Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M. I., Nourshargh, S. Getting to the site of inflammation: the

- leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7:678–689.
- Masters, S. L., Simon, A., Aksentijevich, I., Kastner, D. L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annual Review of Immunology*. 2009; 27:621–668.
- Pichlmair, A., Reis e Sousa, C. Innate recognition of viruses. *Immunity*. 2007; 27:370–383.
- Rock, K. L., Latz, E., Ontiveros, F., Kono, H. The sterile inflammatory response. *Annual Review of Immunology*. 2010; 28:321–342.
- Schroder, K., Tschopp, J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140:821–832.
- Selsted, M. E., Ouellette, A. J. Mammalian defensins in the anti-microbial immune response. *Nature Immunology*. 2005; 6:551–557.
- Steinman, R. M. Decisions about dendritic cells: past, present and future. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30:1–22.
- Takeuchi, O., Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140:805–820.
- Underhill, D. M., Ozinsky, A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annual Review of Immunology*. 2002; 20:825–852.
- Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M. Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*. 2008; 9:503–510.
- Zlotnik, A., Yoshie, O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*. 2012; 36:705–716.

Capítulo 3

- Bousso, P. T-cell activation by dendritic cells in the lymph node: lessons from the movies. *Nature Reviews Immunology*. 2008; 8:675–684.
- Germain, R. N., Jenkins, M. K. In vivo antigen presentation. *Current Opinion in Immunology*. 2004; 16:120–125.
- Hansen, T. H., Bouvier, M. MHC class I antigen presentation: learning from viral evasion strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2009; 9:503–513.
- Heath, W. R., Carbone, F. R. Dendritic cell subsets in primary and secondary T cell responses at body surfaces. *Nature Immunology*. 2009; 10:1237–1244.
- Horton, R., Wilming, L., Lovering, R. C., et al. Gene map of the extended human MHC. *Nature Reviews Genetics*. 2004; 5:889–899.
- Joffre, O. P., Segura, E., Savina, A., Amigorena, S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nature Reviews Immunology*. 2012; 12:557–569.
- Kurts, C., Robinson, B. W., Knolle, P. A. Cross-priming in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10:403–414.
- López-Bravo, M., Ardavín, C. In vivo induction of immune responses to pathogens by conventional dendritic cells. *Immunity*. 2008; 29:343–351.
- Neefjes, J., Jongsma, M. L., Paul, P., Bakke, O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature Review Immunology*. 2011; 11:823–836.
- Ramachandra, L., Simmons, D., Harding, C. V. MHC molecules and microbial antigen processing in phagosomes. *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21:98–104.
- Segura, E., Villadangos, J. A. Antigen presentation by dendritic cells in vivo. *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21:105–110.
- Trombetta, E. S., Mellman, I. Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. *Annual Review of Immunology*. 2005; 23:975–1028.
- Watts, C. The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules. *Nature Immunology*. 2004; 5:685–692.

Capítulo 4

- Boehm, T. Thymus development and function. *Current Opinion in Immunology*. 2008; 20:178–184.
- Davis, S. J., Ikemizu, S., Evans, E. J., et al. The nature of molecular recognition by T cells. *Nature Immunology*. 2003; 4:217–224.
- Jung, D., Giallourakis, C., Mostoslavsky, R., Alt, F. W. Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus. *Annual Review of Immunology*. 2006; 24:541–570.
- Klein, L., Hinterberger, M., Wirnsberger, G., Kyewski, B. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nature Reviews Immunology*. 2009; 9:833–844.
- Law, M., Hengartner, L. Antibodies against viruses: passive and active immunization. *Current Opinion in Immunology*. 2008; 20:486–492.
- Matthews, A. G., Oettinger, M. A. R.A.G: a recombinase diversified. *Nature Immunology*. 2009; 10:817–821.
- Nemazee, D. Receptor selection in B and T lymphocytes. *Annual Review of Immunology*. 2000; 18:19–51.
- Pillai, S., Cariappa, A., Moran, S. T. Marginal zone B cells. *Annual Review of Immunology*. 2005; 23:161–196.
- Rothenberg, E. V. Cell lineage regulators in B and T cell development. *Nature Immunology*. 2007; 8:441–444.
- Rudolph, M. G., Stanfield, R. L., Wilson, I. A. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annual Review of Immunology*. 2006; 24:419–466.
- Stritesky, G. L., Jameson, S. C., Hogquist, K. Selection of self-reactive T cells in the thymus. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30:95–114.
- Von Boehmer, H., Melchers, F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nature Immunology*. 2010; 11:14–20.

Capítulo 5

- Amsen, D., Spilianakis, C. G., Flavell, R. A. How are T_H1 and T_H2 cells made? *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21:153–160.
- Boyman, O., Sprent, J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2012; 12:180–190.
- Dustin, M. L. A dynamic view of the immunological synapse. *Seminars in Immunology*. 2005; 17:400–410.
- Fooksman, D. R., Vardhana, S., Vasiliver-Shamis, G., et al. Functional anatomy of T cell activation and synapse formation. *Annual Review of Immunology*. 2010; 28:79–105.
- Gallo, E. M., Cante-Barrett, K., Crabtree, G. R. Lymphocyte calcium signaling from membrane to nucleus. *Nature Immunology*. 2006; 7:25–32.
- Greenwald, R. J., Freeman, G. J., Sharpe, A. H. The B7 family revisited. *Annual Review of Immunology*. 2005; 23:515–548.
- Kaech, S. M., Wherry, E. J. Heterogeneity and cell-fate decisions in effector and memory CD8⁺ T cell differentiation during viral infection. *Immunity*. 2007; 27:393–405.
- Krammer, P. H., Arnold, R., Lavrik, I. N. Life and death in peripheral T cells. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7:532–542.
- Vignali, D. A., Kuchroo, V. K. IL-12 cytokines: Immunological playmakers. *Nature Immunology*. 2012; 13:722–728.
- Zhu, J., Yamane, H., Paul, W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annual Review of Immunology*. 2010; 28:445–489.

Capítulo 6

- Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V. K. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nature Immunology*. 2007; 8:345–350.
- Billiau, P., Matthys, P. Interferon- γ : a historical perspective. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2009; 20:97–113.
- Choi, J., Enis, D. R., Koh, K. P., et al. T lymphocyte–endothelial cell interactions. *Annual Review of Immunology*. 2004; 22:683–709.
- Gordon, S., Martinez, F. O. Alternative activation of macrophages: mechanisms and functions. *Immunity*. 2010; 32:593–604.
- Kapsenberg, M. L. Dendritic-cell control of pathogen- derived T-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*. 2003; 3:984–993.
- Lieberman, J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nature Reviews Immunology*. 2003; 3:361–370.
- Littman, D. R., Rudensky, A. Y. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*. 2010; 140:845–858.
- Pribila, J. T., Quale, A. C., Mueller, K. L., Shimizu, Y. Integrins and T cell–mediated immunity. *Annual Review of Immunology*. 2004; 22:157–180.
- Reiner, S. L. Development in motion: helper T cells at work. *Cell*. 2007; 129:33–36.
- Reiner, S. L., Sallusto, F., Lanzavecchia, A. Division of labor with a workforce of one: challenges in specifying effector and memory T cell fate. *Science*. 2007; 317:622–625.
- Sallusto, F., Geginat, J., Lanzavecchia, A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annual Review of Immunology*. 2004; 22:745–763.
- Schaible, U. E., Collins, H. L., Kaufmann, S. H. Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. *Advances in Immunology*. 1999; 71:267–377.
- Von Andrian, U. H., Mackay, C. R. T-cell function and migration. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343:1020–1034.
- Wan, Y. Y., Flavell, R. A. How diverse: CD4 effector T cells and their functions. *Journal of Molecular and Cell Biology*. 2009; 1:20–36.
- Zhang, N., Bevan, M. J. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity*. 2011; 35:161–168.

Capítulo 7

- Allen, C. D., Okada, T., Cyster, J. G. Germinal-center organization and cellular dynamics. *Immunity*. 2007; 27:190–202.
- Carroll, M. C. The complement system in B cell regulation. *Molecular Immunology*. 2004; 41:141–146.
- Dorner, T., Radbruch, A. Antibodies and B cell memory in viral immunity. *Immunity*. 2007; 27:384–392.
- Dudley, D. D., Chaudhuri, J., Bassing, C. H., Alt, F. W. Mechanism and control of V(D)J recombination versus class switch recombination: Similarities and differences. *Advances in Immunology*. 2005; 86:43–112.
- Honjo, T., Muramatsu, M., Fagarasan, S. *AID: How does it aid antibody diversity?* *Immunity*. 2004; 20:659–668.
- Manz, R. A., Hauser, A. E., Hiepe, F., Radbruch, A. Maintenance of serum antibody levels. *Annual Review of Immunology*. 2005; 23:367–386.
- Pan-Hammarstrom, Q., Zhao, Y., Hammarstrom, L. Class switch recombination: A comparison between mouse and human. *Advances in Immunology*. 2007; 93:1–61.

- Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E. O., et al. Competence and competition: The challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nature Reviews Immunology*. 2006; 6:741–750.
- Shapiro-Shelef, M., Calame, K. Regulation of plasma cell development. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5:230–242.
- Shlomchik, M. J., Weisel, F. Germinal center selection and the development of memory B and plasma cells. *Immunology Reviews*. 2012; 247:52–63.
- Victora, G. D., Nussenzweig, M. C. Germinal centers. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30:429–457.

Capítulo 8

- Baker, K., Qiao, S. W., Kuo, T., et al. Immune and non-immune functions of the (not so) neonatal Fc receptor. *FcRn. Seminars in Immunopathology*. 2009; 31:223–236.
- Carroll, M. C. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nature Immunology*. 2004; 5:981–986.
- Carroll, M. V., Sim, R. B. Complement in health and disease. *Advances in Drug Delivery Reviews*. 2011; 63:965–975.
- Fargarsan, S., Honjo, T. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces. *Current Opinion in Immunology*. 2004; 16:277–283.
- Macpherson, A. J., Geuking, M. B., McCoy, K. D. Homeland Security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends in Immunology*. 2012; 33:160–167.
- Marshall-Clarke, S., Reen, D., Tasker, L., Hassan, J. Neonatal immunity: how well has it grown up? *Immunology Today*. 2000; 21:35–41.
- Nimmerjahn, F., Ravetch, J. V. FcγRs in health and disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2011; 350:105–125.
- Parren, P. W., Burton, D. R. The antiviral activity of antibodies in vitro and in vivo. *Advances in Immunology*. 2001; 77:195–262.
- Roozendaal, R., Carroll, M. C. Emerging patterns in complement-mediated pathogen recognition. *Cell*. 2006; 125:29–32.
- Ward, E. S. Acquiring maternal immunoglobulin: different receptors, similar functions. *Immunity*. 2004; 20:507–508.

Capítulo 9

- Cheng, M. H., Anderson, M. Monogenic autoimmunity. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30:393–427.
- Chervonsky, A. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nature Immunology*. 2010; 11:28–35.
- Fathman, C. G., Lineberry, N. B. Molecular mechanisms of CD4⁺ T-cell anergy. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7:599–609.
- Goodnow, C. C. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007; 130:25–35.
- Hogquist, K. A., Baldwin, T. A., Jameson, S. C. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5:772–782.
- Josefowicz, S. Z., Lu, L. F., Rudensky, A. Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30:531–564.
- Kyewski, B., Klein, L. A central role for central tolerance. *Annual Review of Immunology*. 2006; 24:571–606.
- Miller, S. D., Turley, D. M., Podofil, J. R. Antigen-specific tolerance strategies for the prevention and treatment of autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7:665–677.

- Mueller, D. L. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nature Immunology*. 2010; 11:21–27.
- Nemazee, D. Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. *Nature Reviews Immunology*. 2006; 6:728–740.
- Parish, I. A., Heath, W. R. Too dangerous to ignore: self-tolerance and the control of ignorant autoreactive T cells. *Immunology Cell Biology*. 2008; 86:146–152.
- Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantino, C. M., Hafler, D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10:490–500.
- Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ono, M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008; 133:775–787.
- Singh, N. J., Schwartz, R. H. Primer: mechanisms of immunologic tolerance. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006; 2:44–52.
- Steinman, R. M., Hawiger, D., Nussenzweig, M. C. Tolerogenic dendritic cells. *Annual Review of Immunology*. 2003; 21:685–711.
- Von Boehmer, H., Melchers, F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nature Immunology*. 2010; 11:14–20.
- Zenewicz, L., Abraham, C., Flavell, R. A., Cho, J. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*. 2010; 140:791–797.
- Zheng, Y., Rudensky, A. Y. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nature Immunology*. 2007; 8:457–462.

Capítulo 10

- Baldwin, W. M., Valujskikh, A., Fairchild, R. L. Antibody mediated rejection: emergence of animal models to answer clinical questions. *American Journal of Transplantation*. 2010; 10:1135–1142.
- Boon, T., Coulie, P. G., van den Eynde, B. J., van der Bruggen, P. Human T cell responses against melanoma. *Annual Review of Immunology*. 2006; 24:175–208.
- Burnet, F. M. The concept of immunological surveillance. *Progress in Experimental Tumor Research*. 1970; 13:1–27.
- Chidgey, A. P., Layton, D., Trounson, A., Boyd, R. L. Tolerance strategies for stem-cell-based therapies. *Nature*. 2008; 453:330–377.
- Chinen, J., Buckley, R. H. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125:S324–S335.
- Clarkson, M. R., Sayegh, M. H. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Transplantation*. 2005; 80:555–563.
- Colvin, R. B., Smith, R. N. Antibody-mediated organ- allograft rejection. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5:807–817.
- Farkas, A. M., Finn, O. J. Vaccines based on abnormal self antigens as tumor-associated antigens: immune regulation. *Seminars in Immunology*. 2010; 22:125–131.
- Finn, O. J. Cancer immunology. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358:2704–2715.
- Gibbons, C., Sykes, M. Manipulating the immune system for anti-tumor responses and transplant tolerance via mixed hematopoietic chimerism. *Immunological Reviews*. 2008; 223:33–36.
- Gilboa, E. DC-based cancer vaccines. *Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117:1195–1203.
- Gould, D. S., Auchincloss, H. Jr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. *Immunology Today*. 1999; 20:77–82.
- Grivninkov, S. I., Greten, F. R., Karin, M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140:883–899.
- Halloran, P. F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of*

- Medicine*. 2004; 351:2715–2729.
- Harris, M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncology*. 2004; 5:292–302.
- June, C. H. Principles of adoptive T cell cancer therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117:1204–1212.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454:436–444.
- Mellman, I., Coukos, G., Dranoff, G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2012; 480:480–489.
- Nankivell, B. J., Alexander, S. I. Rejection of the kidney allograft. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363:1451–1462.
- Safinia, N., Sagoo, P., Lechler, R., Lombardi, G. Adoptive regulatory T cell therapy: challenges in clinical transplantation. *Current Opinions in Organ Transplantation*. 2010; 15:427–434.
- Schreiber, R. D., Old, L. J., Smyth, M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011; 331:1565–1570.
- Swann, J. B., Smyth, M. J. Immune surveillance of tumors. *Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117:1137–1146.
- Weiner, L. M., Surana, R., Wang, S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10:317–327.
- Yang, Y. G., Sykes, M. Xenotransplantation: current status and a perspective on the future. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7:519–531.

Capítulo 11

- Bach, J. F. Infections and autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*. 2005; 25(Suppl 1):74–80.
- Bischoff, S. C. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7:93–104.
- Chatenoud, L. Immune therapies of autoimmune diseases: are we approaching a real cure? *Current Opinion in Immunology*. 2006; 18:710–717.
- Cohn, L., Elias, J. A., Chupp, G. L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annual Review of Immunology*. 2004; 22:789–815.
- Costa, J. J., Weller, P. F., Galli, S. J. The cells of the allergic response. *Journal of the American Medical Association*. 1997; 278:1815–1822.
- Davidson, A., Diamond, B. Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345:340–350.
- Frohman, E. M., Racke, M. K., Raine, C. S. Multiple sclerosis: the plague and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354:942–955.
- Galli, S. J., Kalesnikoff, J., Grimbaldston, M. A., et al. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annual Review of Immunology*. 2005; 23:749–786.
- Goodnow, C. C. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007; 130:25–35.
- Gould, H. J., Sutton, B. J. IgE in allergy and asthma today. *Nature Reviews Immunology*. 2008; 8:205–217.
- Gutcher, I., Becher, B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117:1119–1127.
- Kay, A. B. Allergy and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344:109–113. [30–37].
- Kim, H. Y., DeKruyff, R. H., Umetsu, D. T. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature Immunology*. 2010; 11:577–584.

- Marshak-Rothstein, A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology*. 2006; 6:823–835.
- McInnes, I. B., Schett, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365:2205–2219.
- Palmer, M. T., Weaver, C. T. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4⁺ T cell lineage. *Nature Immunology*. 2010; 11:36–40.
- Rioux, J. D., Abbas, A. K. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature*. 2005; 435:584–589.
- Stone, K. D., Prussin, C., Metcalfe, D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125:S73–S80.
- Strober, W., Fuss, I., Mannon, P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117:514–521.
- Tsokos, G. C. Systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365:2110–2121.
- Wills-Karp, M., Ewart, S. L. Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. *Nature Reviews Genetics*. 2004; 5:376–387.

Capítulo 12

- Barouch, D. H. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature*. 2008; 455:613–619.
- Booth, C., Gaspar, H. B., Thrasher, A. J. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011; 23:659–666.
- Buckley, R. H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annual Review of Immunology*. 2004; 22:625–655.
- Bustamante, J., Boisson-Dupuis, S., Jouangay, E., et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Current Opinion in Immunology*. 2008; 20:39–48.
- Chen, X., Jensen, P. E. MHC class II antigen presentation and immunological abnormalities due to deficiency of MHC class II and its associated genes. *Experimental and Molecular Pathology*. 2008; 85:40–44.
- Cunningham-Rundles, C., Ponda, P. P. Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5:880–892.
- Ganser-Pornillos, B. K., Yeager, M., Pornillos, O. Assembly and architecture of HIV. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012; 726:441–465.
- Hladik, F., McElrath, M. J. Setting the stage: host invasion by HIV. *Nature Reviews Immunology*. 2008; 8:447–457.
- Holland, S. M. Chronic granulomatous disease. *Clinical Review of Allergy and Immunology*. 2010; 38:3–10.
- Mascola, J. R., Montefiori, D. C. The role of antibodies in HIV vaccines. *Annual Review of Immunology*. 2010; 28:413–444.
- McMichael, A. J., Borrow, P., Tomaras, G. D., et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10:11–23.
- Moir, S., Chun, T. W., Fauci, A. S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual Review of Pathology*. 2011; 6:223–248.
- Notarangelo, L. D. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125:S182–S194.
- Picker, L. J., Hansen, S. G., Lifson, J. D. New paradigms for HIV/AIDS vaccine development. *Annual Review of Medicine*. 2012; 63:95–111.

- Rezaei, N., Hedayat, M., Aghamohammadi, A., Nichols, K. E. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127:1329–1341.
- Simon, V., Ho, D. D., Abdool Karim, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006; 368:489–504.
- Sponzilli, I., Notarangelo, L. D. Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management. *Acta Biomedica*. 2011; 82:5–13.
- Volberding, P. A., Deeks, S. G. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010; 376:49–62.
- Walker, B. D., Burton, D. R. Toward an AIDS vaccine. *Science*. 2008; 320:760–764.
- Wilen, C. B., Tilton, J. C., Doms, R. W. Molecular mechanisms of HIV entry. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012; 726:223–242.

Glossário

Receptor da célula T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$) Forma mais comum de TCR, expressa em ambas as células T, CD4⁺ e CD8⁺. O TCR $\alpha\beta$ reconhece o antígeno de peptídeo ligado a uma molécula de MHC. Tanto a cadeia α quanto a β contêm regiões altamente variáveis (V) que, em conjunto, formam o sítio de ligação de antígenos bem como as regiões constantes (C). As regiões V e C de TCR são estruturalmente homólogas às regiões V e C de moléculas de imunoglobulina (Ig).

Antígenos dos grupos sanguíneos ABO Antígenos de carboidratos ligados principalmente às proteínas da superfície celular (e uma pequena fração aos lipídios) e que estão presentes em muitos tipos de células, incluindo as hemácias. Esses antígenos diferem entre indivíduos, dependendo dos alelos herdados que codificam as enzimas necessárias para a síntese dos antígenos de carboidratos. Os antígenos ABO agem como aloantígenos responsáveis por reações de transfusão de sangue e rejeição hiperaguda de aloenxertos.

Imunodeficiência adquirida Uma deficiência no sistema imunológico que é adquirida após o nascimento, geralmente devido à infecção (p. ex., AIDS), e que não está relacionada com um defeito genético; também chamada de imunodeficiência secundária.

Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) Uma doença causada pela infecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV), caracterizada pela depleção de células T CD4⁺, levando a um defeito profundo na imunidade mediada por células. Clinicamente, a AIDS inclui infecções oportunistas, tumores malignos, debilidade e encefalopatia.

Morte celular induzida por ativação (AICD) Apoptose de linfócitos ativados, geralmente usada para as células T; considerada apoptose mediada por Fas, mas este não é o único mecanismo de AICD.

Desaminase induzida por ativação (citidina) (AID) Uma enzima expressa em células B que catalisa a conversão da citidina em uridina nas moléculas de DNA e que é necessária para hipermutações somáticas e recombinação de interruptores de classe de Ig.

Proteína de ativação 1 (AP-1) Uma família de fatores de transcrição de ligação de DNA composta de dímeros de duas proteínas que se ligam umas às outras através de um motivo estrutural comum chamado de zíper de leucina. O fator AP-1 mais bem caracterizado é composto pelas proteínas Fos e Jun. O AP-1

está envolvido na regulação da transcrição de muitos genes diferentes importantes no sistema imunológico, como os genes de citosinas.

Imunidade ativa A forma de imunidade adaptativa que é induzida pela exposição a um antígeno estranho e ativação de linfócitos, e na qual o indivíduo imunizado desempenha um papel ativo na resposta ao antígeno. Este tipo contrasta com a imunidade passiva, em que um indivíduo recebe anticorpos ou linfócitos de outro indivíduo que foi previamente imunizado ativamente.

Rejeição aguda Uma forma de rejeição de enxerto envolvendo lesão vascular e do parênquima mediada por células T, macrófagos e anticorpos, que geralmente ocorre dias ou semanas após o transplante, mas pode ocorrer mais tarde se a imunossupressão se tornar inadequada.

Reagentes de fase aguda Proteínas, sintetizadas principalmente no fígado, cujas concentrações plasmáticas aumentam logo após a infecção como parte da síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Exemplos incluem a proteína C-reativa, o fibrinogênio e a proteína amiloide A sérica. A síntese hepática dessas moléculas é regulada por citosinas inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF. Os reagentes de fase aguda têm várias funções na resposta imune natural aos microrganismos.

Resposta de fase aguda O aumento nas concentrações plasmáticas de diversas proteínas, chamadas de reagentes de fase aguda, que ocorre como parte da resposta imune inata inicial às infecções.

Imunidade adaptativa A forma de imunidade mediada por linfócitos e estimulada pela exposição a agentes infecciosos. Ao contrário da imunidade inata, a imunidade adquirida é caracterizada por uma especificidade requintada para macromoléculas distintas e memória, que é a capacidade de responder mais vigorosamente a exposições repetidas ao mesmo microrganismo. A imunidade adaptativa é também chamada de imunidade específica ou adquirida.

Proteína adaptadora Proteínas envolvidas nas vias intracelulares de transdução de sinal, servindo como ponte de moléculas ou andaimes para o recrutamento de outras moléculas sinalizadoras. Durante a sinalização dos receptores de antígenos de linfócitos ou de receptores de citosinas, as moléculas adaptadoras podem ser fosforiladas em resíduos de tirosina para capacitá-las a ligar outras proteínas contendo domínios de homologia Src 2 (SH2). Moléculas adaptadoras envolvidas na ativação de células T incluem LAT, SLP-76 e Grb-2.

Molécula de adesão Uma molécula de superfície celular, cuja função é promover a interação adesiva com outras células ou matriz extracelular. Os leucócitos expressam vários tipos de moléculas de adesão, como selectinas, integrinas e membros da superfamília Ig; estas moléculas desempenham um papel crucial na migração celular e ativação celular em respostas imunes inatas e adquiridas.

Adjuvante Uma substância, diferente do antígeno, que aumenta a ativação de células T e B, promovendo, principalmente, o acúmulo e a ativação de células apresentadoras de antígenos (APC) no local da exposição ao antígeno. Os adjuvantes estimulam a expressão de coestimulantes da ativação de células T e citocinas através das APC e também podem prolongar a expressão dos complexos peptídeo-MHC na superfície das APC.

Transferência adotiva O processo de transferência de linfócitos de um indivíduo, geralmente imunizado, a outro. A transferência adotiva é usada em pesquisas para definir o papel de uma determinada população celular (p. ex., as células T) em uma resposta imune. Clinicamente, a transferência adotiva de linfócitos T reativos a tumor é usada na terapia experimental de câncer.

Afinidade A força da ligação entre um único local de ligação de uma molécula (p. ex., um anticorpo) e um ligante (p. ex., um antígeno). A afinidade de uma molécula X por um ligante Y é representada pela constante de dissociação (K_d), que é a concentração de Y necessária para ocupar os locais combinantes de metade das moléculas X presentes em uma solução. Uma K_d menor indica uma interação de afinidade mais forte ou superior, e uma concentração mais baixa de ligantes é necessária para ocupar os locais.

Maturação de afinidade O processo que leva ao aumento da afinidade de anticorpos para um antígeno específico como uma progressão de resposta humoral. A maturação de afinidade ocorre em centros germinativos dos tecidos linfoides e é o resultado da mutação somática de genes Ig, seguida de sobrevivência seletiva das células B que produzem os anticorpos com maior afinidade.

Alelo Uma das diferentes formas de um gene presente em um *locus* cromossômico específico. Um indivíduo que é heterozigótico em um *locus* tem dois alelos diferentes, cada um em um membro diferente de um par de cromossomos, um herdado da mãe e outro do pai. Se um determinado gene em uma população tem muitos alelos diferentes, o gene ou *locus* é considerado polimórfico. O *locus* MHC é extremamente polimórfico.

Exclusão alélica A expressão exclusiva de apenas um de dois alelos herdados codificando cadeias leves e pesadas de Ig e cadeias β do receptor de célula T (TCR). A exclusão alélica ocorre quando o produto da proteína de um *locus* receptor de antígeno recombinado produtivamente em um cromossomo bloqueia o rearranjo do *locus* correspondente em outro cromossomo. Esta propriedade assegura que cada linfócito expresse um receptor de antígeno único e que todos os receptores de antígeno expressos por um clone de linfócitos terão especificidades idênticas, porque o *locus* da cadeia α de TCR não mostra a exclusão alélica, algumas células T expressam dois tipos diferentes de TCR.

Alérgeno Um antígeno que provoca uma reação de hipersensibilidade imediata (alérgica). Alérgenos são proteínas ou substâncias químicas ligadas às proteínas que induzem respostas de anticorpos IgE em indivíduos atópicos.

Alergia Doença causada por uma reação de hipersensibilidade imediata, muitas vezes referindo-se ao tipo de antígeno que provoca a doença, como alergia alimentar, alergia à picada de abelha, e alergia à penicilina. Todas estas condições são o resultado da geração de T_H2 induzido por antígeno e da produção de IgE, e da ativação de mastócitos ou basófilos.

Aloanticorpo Um anticorpo específico para um aloantígeno (*i.e.*, um antígeno presente em alguns indivíduos de uma espécie, mas não em outros).

Aloantígeno Um antígeno celular ou tecidual que está presente em alguns membros de uma espécie, mas não em outros, e que é reconhecido como estranho em um aloenxerto. Os aloantígenos são geralmente produtos de genes polimórficos.

Aloantissoro O soro contendo o aloanticorpo de um indivíduo que tenha sido previamente exposto a um ou mais aloantígenos.

Enxerto alôgênico Um enxerto de órgão ou de tecidos de um doador que é da mesma espécie, mas geneticamente não idêntico ao receptor; também chamado de aloenxerto.

Alorreativo Reativo para aloantígenos; descreve as células T ou anticorpos de um indivíduo que irá reconhecer antígenos em células ou tecidos de outro indivíduo geneticamente não idêntico.

Ativação alternativa de macrófagos Ativação de macrófagos por IL-4 e IL-13 levando a um fenótipo anti-inflamatório e reparador tecidual, em contraste com a ativação clássica de macrófagos por ligantes interferon- γ e TLR.

Via alternativa de ativação do complemento Uma via independente de anticorpos de ativação do sistema de complemento que ocorre quando a proteína C3b se liga à superfície das células microbianas. A via alternativa é um componente do sistema imune inato e medeia a resposta inflamatória à infecção, bem como a lise direta de microrganismos.

Choque anafilático Colapso cardiovascular que ocorre no início de uma reação de hipersensibilidade imediata sistêmica.

Anafilatoxinas Os fragmentos do complemento C5a, C4a e C3a gerados durante a ativação do complemento. As anafilatoxinas ligam receptores de superfície celular específicos e promovem inflamação aguda ao estimular a quimiotaxia de neutrófilos e ativação de mastócitos.

Anafilaxia Uma forma sistêmica grave de hipersensibilidade imediata em que os

mediadores de mastócitos ou basófilos causam constrição dos brônquios, edema do tecido e colapso cardiovascular.

Resíduos âncora Resíduos de aminoácidos de um peptídeo cujas cadeias laterais cabem em bolsos na fenda de ligação peptídica de uma molécula de MHC. As cadeias laterais se ligam a aminoácidos complementares na molécula de MHC e, portanto, servem para ancorar o peptídeo na fenda da molécula de MHC.

Anergia Estado de insensibilidade ao estímulo antigênico. Anergia de linfócitos (também chamada de anergia clonal) é o fracasso de clones de células T ou B de reagir ao antígeno, e é um mecanismo de manutenção da tolerância imunológica a antígenos próprios. Clinicamente, a anergia descreve a falta de reações cutâneas de hipersensibilidade tardia dependentes de células T a antígenos comuns.

Anticorpo Um tipo de molécula de glicoproteína, também chamada de imunoglobulina (Ig), produzido por linfócitos B que ligam antígenos, muitas vezes com um alto grau de especificidade e afinidade. A unidade estrutural básica de um anticorpo é composta de duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas. Regiões N-terminais variáveis das cadeias pesadas e leves formam os locais de ligação de antígenos, enquanto as regiões C-terminais constantes das cadeias pesadas interagem funcionalmente com outras moléculas do sistema imunológico. Cada indivíduo tem milhões de anticorpos diferentes, cada um com um local exclusivo de ligação de antígenos. Anticorpos secretados executam várias funções efetoras, incluindo neutralização de antígenos, ativação de complemento, e promoção de destruição de microrganismos dependente de leucócito.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) Processo pelo qual as células NK são direcionadas para células revestidas de IgG, resultando na lise das células revestidas por anticorpos. Um receptor específico para a região constante de IgG, chamado FcγRIII (CD16), é expresso na membrana das células NK e medeia a ligação com a IgG.

Feedback de anticorpos A infrarregulação da produção de anticorpos por anticorpos IgG secretados que ocorre quando complexos antígeno-anticorpo envolvem simultaneamente Ig de membranas de células B e receptores Fcγ (FcγRII). Sob essas condições, as caudas citoplasmáticas dos receptores Fcγ transduzem sinais inibitórios no interior da célula B.

Repertório de anticorpos O conjunto de diferentes especificidades de anticorpos expresso em um indivíduo.

Células secretoras de anticorpos Um linfócito B que sofreu diferenciação e produz a forma secretora de Ig. Células secretoras de anticorpos são produzidas em resposta ao antígeno e residem nos gânglios linfáticos e no baço, assim como na medula óssea. Muitas vezes usadas como sinônimo de

células plasmáticas.

Antígeno Uma molécula que se liga a um anticorpo ou a um receptor de célula T (TCR). Antígenos que se ligam a anticorpos incluem todas as classes de moléculas. Os TCR vinculam apenas fragmentos peptídicos de proteínas complexadas com moléculas de MHC; tanto o ligante peptídeo quanto a proteína nativa da qual é derivada são chamados de antígenos de células T.

Apresentação do antígeno A exibição de peptídeos ligados por moléculas de MHC na superfície de uma APC, que permite o reconhecimento específico por TCR e ativação de células T.

Célula apresentadora de antígeno (APC) Uma célula que apresenta fragmentos peptídicos de antígenos de proteína, em associação a moléculas de MHC, em sua superfície, e ativa as células T antígeno-específicas. As APC também expressam moléculas coestimuladoras para ativar os linfócitos T de forma otimizada.

Processamento antigênico A conversão intracelular de antígenos de proteína derivada do espaço extracelular ou citosol em peptídeos e carregamento desses peptídeos para moléculas de MHC para apresentar aos linfócitos T.

Terapia antirretroviral (ART) Quimioterapia combinada para a infecção pelo HIV, composta de inibidores da transcriptase reversa e um inibidor da protease viral. A ART pode reduzir os títulos de vírus no plasma para níveis abaixo de detectáveis por mais de 1 ano e retardar a progressão da doença do HIV. Também chamada de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART).

Antissoro Soro de um indivíduo previamente imunizado com um antígeno contendo um anticorpo específico para aquele antígeno.

Apoptose Um processo de morte celular caracterizado pela clivagem de DNA, condensação e fragmentação nucleares, e vesiculação da membrana plasmática levando a fagocitose de fragmentos de células sem induzir uma resposta inflamatória. Este tipo de morte celular é importante no desenvolvimento de linfócitos, regulação das respostas dos linfócitos aos antígenos estranhos e manutenção da tolerância aos próprios antígenos.

Reação de Arthus A forma localizada de vasculite experimental mediada por imunocomplexos induzida pela injeção de um antígeno por via subcutânea em um animal previamente imunizado ou em um animal que tenha recebido anticorpo específico para o antígeno por via intravenosa. Anticorpos circulantes se ligam ao antígeno injetado e formam complexos imunes que se depositam nas paredes de pequenas artérias no local da injeção e dão origem a uma vasculite cutânea local com necrose.

Atopia A propensão de um indivíduo de produzir anticorpos IgE em resposta a vários antígenos ambientais e desenvolver respostas fortes de

hipersensibilidade imediata (alergia). Pessoas que têm alergia a antígenos ambientais, como pólen ou poeira de casa, são consideradas atópicas.

Autoanticorpos Um anticorpo produzido em um indivíduo que é específico a um antígeno próprio. Autoanticorpos podem causar danos às células e tecidos e são produzidos em excesso em doenças sistêmicas autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico.

Fator autócrino Uma molécula que age sobre a mesma célula que produz o fator. Por exemplo, a IL-2 é um fator de crescimento de célula T autócrino que estimula a atividade mitótica da célula T que a produz.

Doença autoimune Uma doença causada por um colapso da autotolerância tal que o sistema imune adquirido responde aos próprios antígenos e medeia danos celular e tecidual. Doenças autoimunes podem ser em órgãos específicos (p. ex., tireoidite ou diabetes) ou sistêmicas (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico).

Regulador autoimune (AIRE) Uma proteína que funciona para estimular a expressão de antígenos de proteína periférica tecidual em células epiteliais tímicas. Mutações no gene *AIRE* em humanos e camundongos levam a doenças autoimunes tecido-específicas por causa da expressão defeituosa de antígenos teciduais no timo e da incapacidade de eliminar células T específicas para esses antígenos.

Autoimunidade O estado de resposta do sistema imune adquirido para autoantígenos que ocorre quando os mecanismos de autotolerância falham.

Enxerto autólogo Enxerto de um tecido ou órgão em que o doador e o receptor são a mesma pessoa. Enxertos autólogos de medula óssea e de pele são realizados na medicina clínica.

Autofagia Processo pelo qual uma célula degrada seus próprios componentes pelo catabolismo lisossômico. Polimorfismos dos genes que regulam a autofagia estão ligados ao risco de algumas doenças autoimunes.

Avidez A força global de interação entre duas moléculas, como um anticorpo e um antígeno. A avides depende tanto da afinidade quanto da valência de interações. Portanto, a avides de um anticorpo IgM pentamérico, com 10 locais de ligação de antígeno, por um antígeno multivalente pode ser muito maior do que a avides de uma molécula IgG dimérica pelo mesmo antígeno. A avides pode ser usada para descrever a força de interações célula-célula, que são mediadas por muitas interações de ligação entre as moléculas da superfície celular.

Linfócitos B-1 B Um subconjunto de linfócitos B que se desenvolvem mais cedo durante a ontogenia do que as células B convencionais, expressam um repertório limitado de genes V com pouca diversidade juncional, e secretam

anticorpos IgM que se ligam a antígenos T-independentes. Muitas células B-1 expressam a molécula de CD5 (Ly-1).

Receptor de célula B (BCR) O receptor de antígeno da superfície celular em linfócitos B, que é uma molécula de imunoglobulina ligada à membrana.

Complexo de receptor de célula B (BCR) Um complexo multiproteico expresso na superfície dos linfócitos B que reconhece o antígeno e transduz sinais de ativação para dentro da célula. O complexo BCR inclui a Ig de membrana, que é responsável pela ligação do antígeno, e proteínas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, que iniciam os eventos de sinalização.

Linfócito B O único tipo de célula capaz de produzir moléculas de anticorpos e, portanto, é o mediador da resposta imune humoral. Linfócitos B, ou células B, se desenvolvem na medula óssea, e células B maduras são encontradas principalmente nos folículos linfoides em tecidos linfoides secundários, na medula óssea, e em baixo número na circulação.

Síndrome do linfócito nu Uma doença da imunodeficiência caracterizada pela falta de expressão de moléculas do MHC classe II que leva a defeitos na apresentação de antígenos e na imunidade mediada por células. A doença é causada por mutações em genes que codificam fatores que regulam a transcrição de genes do MHC classe II.

Basófilo Um tipo de granulócito circulante derivado da medula óssea, com semelhanças estruturais e funcionais aos mastócitos, que tem grânulos contendo muitos dos mesmos mediadores inflamatórios como mastócitos e expressa um receptor Fc de alta afinidade pela IgE. Basófilos que são recrutados nos locais do tecido onde o antígeno está presente podem contribuir para as reações de hipersensibilidade imediata.

Proteínas da família Bcl-2 Uma família de proteínas de membrana citoplasmática e mitocondrial parcialmente homólogas que regulam a apoptose através da influência da permeabilidade da membrana mitocondrial externa. Os membros desta família podem ser proapoptóticos (Bax, Bad e Bak) ou antiapoptóticos (Bcl-2 e Bcl-X_L).

BCR Ver *receptor de célula B*.

Aminas biogênicas Compostos de baixo peso molecular não lipídicos, como a histamina, que compartilham a característica estrutural de um grupo amina, são armazenados e liberados dos grânulos citoplasmáticos de mastócitos, e medeiam muitos dos efeitos biológicos de reações de hipersensibilidade imediata (alérgicas). (Aminas biogênicas são às vezes chamadas de aminas vasoativas.)

Modificadores da resposta biológica Moléculas, como citosinas, usadas clinicamente como moduladores de imunidade, inflamação e hematopoiese.

- Medula óssea** A cavidade central do osso que é o local da geração de todas as células sanguíneas circulantes dos adultos, incluindo os linfócitos imaturos, e o local de desenvolvimento das células B.
- Transplante de medula óssea** Transplante de medula óssea, incluindo as células-tronco que dão origem a todas as células sanguíneas maduras e linfócitos. O transplante é realizado clinicamente no tratamento de distúrbios hematopoiéticos ou linfopoiéticos e doenças malignas, e também é usado em diversos experimentos imunológicos em animais. Usado como sinônimo de *transplante hematopoiético de células-tronco*.
- Asma brônquica** Doença inflamatória provocada por reações imediatas de hipersensibilidade repetidas no pulmão, que leva à obstrução intermitente e reversível das vias aéreas, inflamação brônquica crônica com eosinófilos, e hipertrofia celular do músculo liso brônquico e hiperreatividade.
- Tirosina quinase de Bruton (BTK)** A tirosina quinase da família Tec que desempenha um papel essencial na maturação das células B. Mutações no gene de codificação BTK causam agamaglobulinemia ligada ao X, uma doença caracterizada pela falha das células B de se desenvolverem além do estágio de célula pré-B.
- Linfoma de Burkitt** Um tumor maligno de células B definido por características histológicas, mas quase sempre carregando uma translocação cromossômica recíproca envolvendo os *loci* do gene de Ig e o gene celular *MYC* no cromossomo 8. Muitos casos de linfoma de Burkitt na África estão associados à infecção do vírus Epstein-Barr.
- Segmentos de gene C (região constante)** As sequências de DNA nos *loci* de genes de Ig e TCR que codificam as porções não variáveis das cadeias leves e pesadas de Ig e cadeias α , β , γ e δ de TCR.
- C1** Uma proteína do sistema complementar do soro composta de várias cadeias polipeptídicas que iniciam a via clássica de ativação de complemento por se anexar às porções Fc dos anticorpos IgG ou IgM que têm antígenos ligados.
- Inibidor C1 (C1 INH)** Um inibidor da proteína plasmática da via clássica de ativação do complemento. C1 INH é um inibidor da serina protease (serpina) que imita os substratos normais dos componentes C1r e C1s de C1. Uma deficiência genética no C1 INH causa a doença edema angioneurótico hereditário.
- C3** A proteína central e mais abundante do sistema complementar; está envolvida em ambas as cascatas, as de via clássica e as de via alternativa. A C3 é proteoliticamente dividida durante a ativação do complemento para gerar um fragmento **C3b**, que covalentemente se anexa às superfícies celulares ou microbianas, e um fragmento **C3a**, que tem várias atividades pró-inflamatórias.

C3 convertase Um complexo enzimático multiproteico gerado pelas etapas iniciais da via clássica ou alternativa de ativação do complemento. A C3 convertase cliva o C3, que dá origem a dois produtos proteolíticos, chamados de C3a e C3b.

C5 convertase Um complexo enzimático multiproteico gerado pelo C3b ligando-se a C3 convertase. A C5 convertase cliva o C5 e inicia os passos finais da ativação do complemento, levando à formação do complexo de ataque à membrana e a lise das células.

Proteína C-reativa (PCR) Um membro da família pentraxina de proteínas plasmáticas envolvido na resposta imunológica inata a infecções bacterianas. A PCR é um reagente de fase aguda, e se liga à cápsula da bactéria pneumocócica. A PCR também se liga ao C1q e pode, assim, ativar o complemento ou agir como um opsonina, interagindo com os receptores C1q dos fagócitos.

Calcineurina A serina/treonina fosfatase citoplasmática que desfosforila e, assim, ativa o fator de transcrição NFAT. A calcineurina é ativada por sinais de cálcio gerados através da sinalização de TCR em resposta ao reconhecimento de antígeno, e os medicamentos imunossupressores ciclosporina e FK506 funcionam bloqueando a atividade da calcineurina.

Caspases Proteases intracelulares com cisteínas em seus sítios ativos que clivam substratos nas laterais C-terminais de resíduos de ácido aspártico. São, na maioria, componentes das cascatas enzimáticas que causam apoptose celular, mas algumas, como a **caspase-1**, geram inflamação.

Catelicidinas Polipeptídeos produzidos por neutrófilos e vários epitélios de barreira que servem várias funções na imunidade inata, incluindo a toxicidade direta a microrganismos, a ativação de leucócitos, e a neutralização de lipopolissacarídeo.

Catepsinas Tiol e aspartil proteases com amplas especificidades de substrato. As proteases mais abundantes dos endossomos em APC, as catepsinas desempenham um papel importante na geração de fragmentos peptídicos de antígenos de proteína exógena que se ligam às moléculas do MHC classe II.

Moléculas CD Moléculas de superfície celular expressas em vários tipos de células no sistema imunológico que são designadas por “*cluster* de diferenciação” ou número de CD. (Ver [Apêndice III](#)).

Imunidade mediada por células (CMI) A forma de imunidade adquirida mediada por linfócitos T que serve como mecanismo de defesa contra microrganismos que sobrevivem dentro de fagócitos ou infectam as células não fagocíticas. Respostas da CMI incluem a ativação mediada por célula T CD4⁺ de macrófagos que têm microrganismos fagocitados e morte mediada por CTL

CD8⁺ de células infectadas.

Tolerância central Uma forma de autotolerância induzida em órgãos linfoides generativos (centrais) como consequência de linfócitos autorreativos imaturos reconhecendo antígenos próprios e, posteriormente, levando à sua morte ou inativação. A tolerância central impede o aparecimento de linfócitos com receptores de alta afinidade para antígenos próprios que se expressam na medula óssea ou timo.

Síndrome de Chédiak-Higashi Uma doença autossômica recessiva rara de imunodeficiência, causada por um defeito nos grânulos citoplasmáticos de vários tipos de células que afeta os lisossomos dos neutrófilos e macrófagos, bem como os grânulos de células CTL e NK. Pacientes apresentam menor resistência à infecção com bactérias piogênicas.

Receptores de quimiocina Receptores de superfície celular para quimiocinas que transduzem sinais estimulando a migração de leucócitos. Esses receptores são membros da família de receptores acoplados à proteína G sete-transmembrana α -helicoidal.

Quimiocinas Uma grande família de citosinas estruturalmente homólogas de baixo peso molecular que estimulam o movimento dos leucócitos e regulam a migração dos leucócitos do sangue para os tecidos.

Quimiotaxia Movimento de uma célula dirigida por um gradiente de concentração química. O movimento de linfócitos, leucócitos polimorfonucleares, monócitos e outros leucócitos para diversos tecidos muitas vezes é dirigido por gradientes de citosinas de baixo peso molecular chamadas de quimiocinas.

Doença granulomatosa crônica (DGC) Uma doença hereditária rara de imunodeficiência, causada por um defeito no gene que codifica um componente da enzima oxidase de fagócitos necessária para matar microrganismos por leucócitos polimorfonucleares e macrófagos. A DGC é caracterizada por recorrentes infecções bacterianas e fúngicas intracelulares, muitas vezes acompanhadas de respostas imunes crônicas mediadas por células e a formação de granulomas.

Rejeição crônica Uma forma de rejeição de aloenxerto caracterizada por fibrose com perda das estruturas normais de órgãos, que ocorre durante um período prolongado. Em muitos casos, o principal evento patológico da rejeição crônica é a oclusão arterial do enxerto, que é causada pela proliferação de células musculares lisas da íntima e é chamada de arteriosclerose do enxerto.

Ligante c-Kit (fator de células-tronco) Uma proteína necessária para a hematopoiese, os primeiros passos no desenvolvimento de células T no timo e desenvolvimento de mastócitos. O ligante c-Kit é produzido em formas

solúveis e ligadas à membrana pelas células do estroma na medula óssea e timo, e se liga ao receptor de membrana c-Kit tirosina quinase em células-tronco pluripotentes.

Molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I Uma de duas formas de proteínas de membrana heterodiméricas polimórficas que liga e exhibe fragmentos de peptídeos de antígenos de proteína na superfície das APC, para reconhecimento pelos linfócitos T. As moléculas do MHC classe I normalmente exibem peptídeos derivados do citoplasma da célula.

Peptídeo de cadeia invariante associado à classe II (CLIP) Um remanescente peptídeo da cadeia invariante que se senta na fenda de ligação de peptídeo do MHC classe II e é removido pela ação da molécula HLA-DM antes que a fenda se torne acessível a peptídeos produzidos a partir de antígenos de proteína extracelular.

Molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II Uma de duas das principais classes de proteínas de membrana heterodiméricas polimórficas que liga e exhibe fragmentos de peptídeos de antígenos de proteína na superfície das APC, para reconhecimento pelos linfócitos T. As moléculas do MHC classe II geralmente exibem peptídeos derivados de proteínas extracelulares que são internalizados em vesículas fagocíticas ou endocíticas.

Ativação de macrófagos clássica Ativação de macrófagos por interferon- γ , células T_H1 , e ligantes TLR, levando a fenótipo pró-inflamatório e microbicida. Macrófagos “classicamente ativados” também são chamados de macrófagos M1.

Via clássica de ativação do complemento A via de ativação do sistema de complemento é iniciada pela ligação de complexos antígeno-anticorpo à molécula C1 e induz uma cascata proteolítica envolvendo múltiplas outras proteínas de complemento. A via clássica é um braço efetor do sistema imune humoral que gera mediadores inflamatórios, opsoninas para a fagocitose de antígenos, e complexos líticos que destroem as células.

Anergia clonal Um estado de falta de resposta a antígeno de um clone de linfócitos T induzido experimentalmente pelo reconhecimento do antígeno na ausência de sinais adicionais (sinais coestimulatórios) necessários para a ativação funcional. A anergia clonal é considerada um modelo para um mecanismo de tolerância a antígenos próprios e pode ser aplicável também a linfócitos B.

Deleção clonal Um mecanismo de tolerância de linfócitos em que uma célula T imatura no timo ou uma célula B imatura na medula óssea sofre morte apoptótica como consequência do reconhecimento de um antígeno abundante no órgão gerador.

Expansão clonal O aumento do número de linfócitos específicos para um antígeno que resulta da estimulação antigênica e proliferação de células T virgens. A expansão clonal ocorre em tecidos linfoides e é necessária para gerar linfócitos efetores, antígeno-específicos, suficientes de raros precursores virgens para erradicar a infecção.

Ignorância clonal Uma forma de falta de resposta de linfócitos em que autoantígenos são ignorados pelo sistema imune, embora os linfócitos específicos para os antígenos permaneçam viáveis e funcionais.

Hipótese de seleção clonal Um princípio fundamental do sistema imunológico (não mais uma hipótese), indicando que cada indivíduo possui numerosos linfócitos clonalmente derivados, cada clone tendo surgido a partir de um precursor único, expressa um receptor de antígeno, e é capaz de reconhecer e responder a um determinante antigênico distinto. Quando um antígeno entra, ele seleciona um clone específico preexistente e o ativa.

Clone Uma população de linfócitos com receptores de antígenos e especificidades idênticos.

Colectinas Uma família de proteínas, incluindo a lectina de ligação à manose, caracterizada por um domínio semelhante a colágeno e um domínio de lectina (*i.e.*, ligação de carboidrato). As colectinas desempenham um papel no sistema imunológico inato, agindo como receptores de reconhecimento de padrão microbiano, e podem ativar o sistema de complemento ao se ligarem ao C1q.

Fatores estimulantes de colônias (CSF) Citocinas que promovem a expansão e diferenciação de células progenitoras da medula óssea. Os CSF são essenciais para a maturação das hemácias, granulócitos, monócitos e linfócitos. Exemplos de CSF incluem o fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), e IL-3.

Diversidade combinatória Diversidade combinatória descreve as muitas combinações diferentes de segmentos variáveis, diversidade e segmentos de ligação que são possíveis como resultado da recombinação somática de DNA nos *loci* de Ig e TCR durante o desenvolvimento de células B ou de células T. A diversidade combinatória é um mecanismo para a geração de um grande número de genes de receptores de antígenos diferentes de um número limitado de segmentos de genes de DNA.

Complemento Um sistema de proteínas de soro e de superfície de células que interagem entre si e com outras moléculas do sistema imunológico para gerar efetores importantes de respostas imunes inatas e adquiridas. As vias clássica, alternativa, e de lectina do sistema complemento são ativadas por complexos antígeno-anticorpo, superfícies microbianas, e lectinas plasmáticas de ligação a micróbios, respectivamente, e consistem em uma cascata de enzimas proteolíticas que geram mediadores inflamatórios e opsoninas. Todas as três

vias levam à formação de um complexo lítico celular terminal comum que é inserido nas membranas celulares.

Receptor de complemento tipo 1 (CR1) Um receptor de alta afinidade para os fragmentos C3b e C4b do complemento. Fagócitos usam CR1 para mediar a internalização de partículas revestidas de C3b ou C4b. O CR1 nos eritrócitos serve na depuração de imunocomplexos da circulação. O CR1 também é um regulador da ativação do complemento.

Receptor de complemento tipo 2 (CR2) Um receptor expresso em células B e células dendríticas foliculares que une fragmentos proteolíticos da proteína C3 do complemento, incluindo C3d, C3dg e iC3b. O CR2 funciona para estimular respostas imunes humorais por aumentar a ativação de células B pelo antígeno e promover a captura de complexos antígeno-anticorpo em centros germinativos. O CR2 é também o receptor para o vírus Epstein-Barr.

Regiões determinantes de complementaridade (CDR) Segmentos curtos de proteínas de Ig e TCR contendo a maioria das diferenças de sequências entre diferentes anticorpos ou TCR e que fazem contato com o antígeno; também chamadas de regiões hipervariáveis. Três CDR estão presentes no domínio variável de cada cadeia polipeptídica de receptor de antígeno e seis CDR em uma molécula intacta de Ig ou TCR. Estes segmentos hipervariáveis assumem estruturas de alça que, juntas, formam uma superfície complementar à estrutura tridimensional do antígeno ligado.

Linhagens de camundongos congênicas Linhagens de camundongos endogâmicos que são idênticos uns aos outros em cada *locus* genético, exceto aqueles para os quais são selecionados para serem diferentes; tais linhagens são criadas por repetitivos cruzamentos e seleção para uma característica particular. Linhagens congênicas que diferem umas das outras apenas em um alelo particular do MHC têm sido úteis na definição da função das moléculas do MHC.

Imunodeficiência congênita Um defeito genético no qual uma deficiência hereditária em algum aspecto do sistema imunológico inato ou adquirido leva a uma maior suscetibilidade a infecções. A imunodeficiência congênita é frequentemente manifestada no início da infância e da adolescência, mas às vezes é clinicamente detectada mais tarde na vida; é também chamada de imunodeficiência primária.

Vacina conjugada Um polissacarídeo acoplado a uma proteína transportadora, induzindo respostas eficazes contra o polissacarídeo; útil para a indução de proteção imunológica contra bactérias como o *Haemophilus influenzae*, especialmente em crianças.

Região constante (C) A parte das cadeias polipeptídicas de Ig ou TCR que não varia em sequência entre diferentes clones e não está envolvida na ligação de

antígeno.

Sensibilidade de contato A propensão de uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, mediada por células T, de se desenvolver na pele em contato com um agente químico específico. Produtos químicos que provocam hipersensibilidade de contato ligam e modificam as proteínas ou moléculas próprias na superfície das APC, que são reconhecidas pelas células T CD4⁺ ou CD8⁺.

Correceptor Um receptor de superfície de linfócitos que se liga a um complexo de antígeno, ao mesmo tempo que a Ig de membrana ou TCR se liga ao antígeno e fornece os sinais necessários para a ativação ideal de linfócitos. CD4 e CD8 são correceptores de células T que ligam partes não polimórficas de uma molécula de MHC simultaneamente com o TCR se ligando aos resíduos polimórficos e o peptídeo ligado. O CR2 é um correceptor em células B que se liga a antígenos opsozinados de complemento ao mesmo tempo que a Ig de membrana se une a outra parte do antígeno.

Costimulador Uma molécula na superfície ou secretadas por uma APC que fornece um estímulo (ou segundo sinal) necessário para a ativação de células T virgens, além do antígeno. Os coestimuladores mais bem definidos são as moléculas B7 (CD80 e CD86) nas APC que se ligam à molécula CD28 nas células T.

Nucleotídeos CpG Sequências não metiladas de citidina e guanina encontradas em DNA microbiano que estimulam a resposta imunológica inata. Nucleotídeos CpG são reconhecidos por TLR-9, têm propriedades adjuvantes no sistema imunológico dos mamíferos, e podem ser importantes para a eficácia das vacinas de DNA.

Reação cruzada Um teste de triagem realizado para minimizar as chances de rejeição do enxerto, em que o paciente que precisa de um enxerto é testado para a presença de anticorpos pré-formados contra antígenos da superfície celular do doador (normalmente antígenos do MHC). O teste consiste em misturar o soro do receptor com leucócitos de doadores potenciais, acrescentando complemento, e observando se ocorre a lise celular.

Apresentação cruzada Um mecanismo pelo qual uma célula dendrítica ativa (ou prima) uma CTL CD8⁺ virgem específica para os antígenos de uma terceira célula (p. ex., uma célula infectada por vírus ou célula tumoral). A apresentação cruzada ocorre, por exemplo, quando uma célula infectada (muitas vezes apoptótica) é ingerida por uma célula dendrítica e os antígenos microbianos são processados e apresentados em associação com moléculas do MHC classe I, ao contrário da regra geral para antígenos fagocitados, que são apresentados na associação com moléculas do MHC classe II. A célula dendrítica também fornece o coestímulo para as células T.

Lectina tipo C Um membro de uma grande família de proteínas de ligação de carboidratos cálcio-dependentes, muitas dos quais desempenham um papel importante na imunidade inata e adquirida. Por exemplo, lectinas tipo C solúveis se ligam às estruturas de carboidratos microbianos e medeiam a fagocitose ou ativação do complemento (p. ex., lectina de ligação de manose, dectinas, colectinas, ficolinas).

Sistema imunológico cutâneo Os componentes do sistema imunológico inato e adquirido encontrados na pele que funcionam em conjunto de forma especializada para detectar e responder a antígenos ambientais. Componentes do sistema imunológico cutâneo incluem queratinócitos, células de Langerhans, linfócitos intraepiteliais e linfócitos dérmicos.

Ciclosporina Droga imunossupressora usada para evitar a rejeição do enxerto, que funciona através do bloqueio da transcrição de genes de citocinas de células T. A ciclosporina (também chamada de ciclosporina A) se liga a uma proteína citosólica chamada ciclofilina, e os complexos ciclosporina-ciclofilina se ligam e inibem a calcineurina, inibindo assim a ativação e translocação nuclear do fator de transcrição NFAT.

Citocinas Proteínas produzidas por muitos tipos diferentes de células, que medeiam as reações inflamatórias e imunológicas. As citocinas são os principais mediadores de comunicação entre as células do sistema imunológico. (Ver [Apêndice II](#).)

Linfócito T citotóxico (ou citolítico) (CTL) Um tipo de linfócito T cuja principal função efetora é a de reconhecer e matar células do hospedeiro infectadas com vírus ou outros microrganismos intracelulares. CTL normalmente expressam CD8 e reconhecem peptídeos microbianos exibidos por moléculas do MHC classe I. A destruição de células infectadas por CTL envolve a liberação de grânulos citoplasmáticos cujos conteúdos incluem enzimas que iniciam a apoptose da célula infectada e proteínas que facilitam a entrada dessas enzimas nas células-alvo.

Padrões moleculares associados a danos (DAMP) Moléculas endógenas que são produzidas por ou liberadas a partir de células danificadas que estão morrendo, que se ligam a receptores de reconhecimento de padrões e estimulam a resposta imunológica inata. Exemplos incluem a proteína de alta mobilidade do grupo de caixa 1 (HMGB1), ATP extracelular e ácido úrico. Os DAMP às vezes são chamados de alarminas.

Dectinas Receptores de reconhecimento de padrões expressos em células dendríticas que reconhecem carboidratos da parede celular de fungos e induzem eventos de sinalização que promovem a inflamação e melhoram as respostas imunológicas adquiridas.

Defensinas Peptídeos ricos em cisteína, produzidos pelas células epiteliais de barreira na pele, intestino, pulmão e outros tecidos e em grânulos de neutrófilos que agem como antibióticos de amplo espectro para matar uma grande variedade de bactérias e fungos. A síntese de defensinas é aumentada em resposta à estimulação de receptores do sistema imunológico inato, como receptores semelhantes a Toll e citocinas inflamatórias, como IL-1 e TNF.

Hipersensibilidade de tipo tardia (HTT) Uma reação imunológica em que a ativação de macrófagos dependente de células T e inflamação causam lesão tecidual. Uma reação de HTT à injeção subcutânea do antígeno é frequentemente utilizada como um ensaio para imunidade mediada por células (p. ex., o teste cutâneo de derivado proteico purificado para a imunidade a *Mycobacterium tuberculosis*).

Células dendríticas (DC) Células derivadas da medula óssea encontradas nos tecidos epiteliais e linfóides, que são morfológicamente caracterizadas por finas projeções membranosas. Muitos subconjuntos de DC existem com diversas funções. DC ativadas (maduras) funcionam como APC para linfócitos T virgens e são importantes para a iniciação de respostas imunológicas adquiridas ao antígeno proteico. DC imaturas (em repouso) são importantes para a indução de tolerância a antígenos próprios.

Dessensibilização Um método de tratamento da doença de hipersensibilidade imediata (alergias) que envolve a administração repetitiva de baixas doses de um antígeno para o qual as pessoas são alérgicas. Este processo muitas vezes impede reações alérgicas graves em subsequente exposição ambiental ao antígeno, mas os mecanismos não são bem compreendidos. Também chamada de imunoterapia alérgeno-específica

Determinante A porção específica de um antígeno macromolecular onde um anticorpo se liga. No caso de um antígeno proteico reconhecido por uma célula T, o determinante é a porção de peptídeo que se liga a uma molécula de MHC para reconhecimento pelo TCR. Também chamado de epítopo.

Diacilglicerol (DAG) Uma molécula sinalizadora gerada pela hidrólise mediada pela fosfolipase C (PLC γ 1) do fosfolípido de membrana plasmática fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) durante a ativação antigênica dos linfócitos. A principal função do DAG é ativar uma enzima chamada proteína quinase C, que participa da geração de fatores de transcrição ativos.

Síndrome de DiGeorge A deficiência de células T seletivas causada por uma malformação congênita que resulta no desenvolvimento defeituoso do timo, das glândulas paratireoides e de outras estruturas que surgem a partir da terceira e quarta bolsas faríngeas.

Apresentação direta de antígeno Apresentação de moléculas do MHC alogênico de superfície celular por APC do enxerto às células T do receptor de enxerto,

que leva a ativação das células T alorreativas. No reconhecimento direto de moléculas do MHC estranho, um TCR que foi selecionado para reconhecer uma molécula do MHC próprio e um peptídeo estranho tem uma reação cruzada com uma molécula do MHC alogênico e um peptídeo. A apresentação direta é parcialmente responsável pelas fortes respostas de células T para aloenxertos. Também chamada de alorreconhecimento direto.

Diversidade A existência de um grande número de linfócitos com especificidades antigênicas diferentes em cada indivíduo. A diversidade é uma propriedade fundamental do sistema imunológico adquirido e é o resultado da variabilidade nas estruturas dos sítios de ligação de antígenos em receptores de linfócitos para antígenos (anticorpos e TCR).

Segmentos de diversidade (D) Sequências de codificação curtas entre os segmentos de genes variáveis (V) e constantes (C) nas cadeias pesadas de Ig e *loci* β e γ de TCR que, em conjunto com segmentos J, são somaticamente recombinadas com segmentos V durante o desenvolvimento de linfócitos. O recombinado DNA de VDJ resultante codifica para as extremidades carbóxi-terminais das regiões V de receptor de antígeno, incluindo as três regiões hipervariáveis (CDR). A utilização aleatória de segmentos D contribui para a diversidade do repertório de receptores de antígeno.

Vacina de DNA Uma vacina composta de um plasmídeo bacteriano, contendo um DNA complementar que codifica um antígeno de proteína. Vacinas de DNA supostamente funcionam porque as APC profissionais são transfectadas *in vivo* pelo plasmídeo e expressam peptídeos imunogênicos que provocam respostas específicas. Além disso, o DNA do plasmídeo contém nucleotídeos CpG que atuam como potentes adjuvantes.

Timócito duplo-negativo Um subconjunto de células T em desenvolvimento no timo (timócitos) que não expressam CD4 ou CD8. A maioria dos timócitos duplo-negativos está em um estágio inicial de desenvolvimento e não expressa receptores de antígeno. Irão mais tarde expressar tanto CD4 quanto CD8 durante o estágio duplo-positivo intermediário, antes da maturação para uma única célula T positiva expressando apenas CD4 ou CD8. Também chamada de célula T duplo-negativa.

Timócito duplo-positivo Um subconjunto de células T em desenvolvimento no timo (timócitos) que expressam CD4 e CD8 e estão em um estágio intermediário de desenvolvimento. Timócitos duplo-positivos também expressam TCR e estão sujeitos a processos de seleção, e amadurecem para se tornar células T únicas positivas, expressando apenas CD4 ou CD8. Também chamada de célula T duplo-positiva

Células efetoras As células que desempenham funções efetoras durante uma resposta imune, como a secreção de citocinas (p. ex., as células T auxiliares),

matando microrganismos (p. ex., macrófagos), matando células hospedeiras infectadas por microrganismos (p. ex., CTL), ou secretando anticorpos (p. ex., células B diferenciadas).

Fase efetora A fase de uma resposta imune em que um antígeno estranho é destruído ou inativado. Por exemplo, em uma resposta imune humoral, a fase efetora pode ser caracterizada pela ativação de complemento dependente de anticorpos e fagocitose de bactérias opsonizadas de complemento e anticorpos.

Endossoma Uma vesícula ligada à membrana intracelular, em que proteínas extracelulares são internalizadas durante o processamento do antígeno. Os endossomas têm um pH ácido e contêm enzimas proteolíticas que degradam as proteínas em peptídeos que se ligam a moléculas do MHC classe II. Um subconjunto de endossomas ricos em MHC classe II, chamados MIIC, desempenha um papel especial no processamento e apresentação de antígenos pela via de classe II.

Endotoxina Um componente da parede celular de bactérias gram-negativas, também chamado de lipopolissacarídeo (LPS), liberado a partir de bactérias que estão morrendo e estimula muitas respostas imunológicas inatas, incluindo a secreção de citocinas, indução de atividades microbidas dos macrófagos, e a expressão de moléculas de adesão de leucócitos no endotélio. A endotoxina contém tanto componentes lipídicos quanto meios de carboidratos (polissacarídeos). Também chamada de lipopolissacarídeo (LPS).

Aumentador Uma sequência reguladora de nucleotídeos de um gene que esteja situada acima ou abaixo do promotor, ligando fatores de transcrição, e aumentando a atividade do promotor. Em células do sistema imunológico, os aumentadores são responsáveis pela integração dos sinais da superfície celular que levam a transcrição induzida de genes que codificam muitas das proteínas efetoras de uma resposta imune, como as citocinas.

Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) Um método de quantificação de um antígeno imobilizado em uma superfície sólida pelo uso de um anticorpo específico com uma enzima covalentemente acoplada. A quantidade de anticorpo que se liga ao antígeno é proporcional à quantidade de antígeno presente e é determinada pela medição espectrofotométrica da conversão de um substrato claro para um produto colorido pela enzima associada. (Ver o [Apêndice IV](#)).

Eosinófilo Um granulócito derivado da medula óssea, abundante nas infiltrações inflamatórias de reações de hipersensibilidade imediata de fase tardia, que contribui para muitos dos processos patológicos nas doenças alérgicas. Os eosinófilos são importantes na defesa contra parasitas extracelulares, incluindo helmintos.

Epítopo A porção específica de um antígeno macromolecular à qual um anticorpo se liga. No caso de um antígeno proteico reconhecido por uma célula T, um epítopo é a porção de peptídeo que se liga a uma molécula de MHC para reconhecimento pelo TCR. Conhecido também como determinante.

Vírus Epstein-Barr (EBV) Um vírus de DNA de fita dupla da família herpes-vírus, que é o agente etiológico da mononucleose infecciosa e está associado a alguns tumores malignos de células B e carcinoma da nasofaringe. O EBV infecta os linfócitos B e algumas células epiteliais se ligando especificamente ao CR2 (CD21).

Encefalomielite autoimune experimental (EAE) Um modelo animal de esclerose múltipla, uma doença autoimune desmielinizante do sistema nervoso central. A EAE é induzida em roedores através da imunização com componentes da bainha de mielina (p. ex., proteína básica de mielina) de nervos, misturados com um adjuvante. A doença é mediada em grande parte por células T CD4⁺ secretoras de citocinas específicas para as proteínas da bainha de mielina.

Fab (fragmento de ligação de antígeno) Um fragmento proteolítico de uma molécula de anticorpo IgG que inclui uma cadeia leve completa emparelhada com um fragmento de cadeia pesada contendo o domínio variável e apenas o primeiro domínio constante. O fragmento Fab mantém a capacidade de ligar monovalentemente um antígeno, mas não pode interagir com receptores Fc de IgG nas células ou com complemento. Portanto, preparações Fab são usadas em pesquisas e aplicações terapêuticas quando a ligação de antígeno é desejada sem a ativação de funções efetoras. (O fragmento Fab' retém a região de dobradiça da cadeia pesada.)

Fragmento F(ab')₂ Um fragmento proteolítico de uma molécula IgG que inclui duas cadeias leves completas mas somente o domínio variável, primeiro domínio constante e região de dobradiça das duas cadeias pesadas. Fragmentos F(ab')₂ retêm toda a região de ligação de antígeno bivalente de uma molécula IgG intacta, mas não podem ligar complemento ou receptores Fc de IgG. Eles são usados em pesquisas e aplicações terapêuticas quando a ligação de antígeno é desejada sem a ativação de funções efetoras de anticorpos.

Fas (CD95) Um receptor de morte da família de receptores TNF expresso na superfície das células T e muitos outros tipos de células, e inicia uma cascata de sinalização levando à morte apoptótica da célula. A via da morte é iniciada quando Fas se liga ao ligante Fas expresso nas células T ativadas. A morte de linfócitos mediada por Fas é importante para a manutenção da autotolerância. Mutações no gene *Fas* causam doenças autoimunes sistêmicas.

Fas ligante (ligante CD95) Uma proteína de membrana que é membro da família de proteínas TNF expressa em células T ativadas. O ligante Fas se liga ao Fas,

estimulando uma via de sinalização, levando à morte celular por apoptose das células que expressam Fas. Mutações no gene do ligante FAS causam doenças autoimunes sistêmicas em camundongos.

Fc (fragmento cristalino) Um fragmento proteolítico de IgG que contém somente as regiões carbóxi-terminais ligadas por dissulfeto das duas cadeias pesadas. O Fc também é usado para descrever a região correspondente de uma molécula de Ig intacta que medeia as funções efetoras através da ligação aos receptores da superfície celular ou à proteína do complemento C1q. (Fragmentos Fc recebem esse nome pois tendem a se cristalizar fora da solução.)

Receptor Fc Um receptor de superfície celular específico para a região constante carbóxi-terminal de uma molécula de Ig. Os receptores Fc são tipicamente complexos de proteínas multicadeias que incluem componentes de sinalização e componentes de ligação de Ig. Existem diversos tipos de receptores Fc, inclusive aqueles específicos para diferentes isotipos de IgG, IgE e IgA. Receptores Fc medeiam muitas das funções efetoras de anticorpos dependentes de células, incluindo a fagocitose de antígenos ligados a anticorpos, ativação de mastócitos induzida por antígeno e alvejamento e ativação de células NK.

FcεRI Um receptor de alta afinidade para a região constante carbóxi-terminal de moléculas de IgE que se expressa nos mastócitos, basófilos e eosinófilos. Moléculas FcεRI em mastócitos são geralmente ocupadas por IgE, e a ligação cruzada induzida por antígenos destes complexos IgE-FcεRI ativam o mastócito e iniciam reações de hipersensibilidade imediata.

Receptor Fcγ (FcγR) Um receptor de superfície celular específico para a região constante carbóxi-terminal de moléculas de Ig. Há vários tipos diferentes de receptores Fcγ, incluindo um FcγRI de alta afinidade que medeia a fagocitose por macrófagos e neutrófilos, um FcγRIIB de baixa afinidade que transduz sinais inibitórios em células B, e um FcγRIIIA de baixa afinidade que medeia o direcionamento e ativação de células NK.

Ficolinas Proteínas plasmáticas pentaméricas do sistema imunológico inato, contendo domínios semelhantes ao colágeno e domínios de reconhecimento de carboidrato semelhantes ao fibrinogênio, que se ligam aos componentes da parede celular de bactérias gram-positivas, opsonizando-as e ativando o complemento.

Rejeição primária Rejeição do aloenxerto em um indivíduo que não tenha recebido um enxerto anteriormente ou tenha sido exposto a aloantígenos de tecidos do mesmo doador. A rejeição primária geralmente leva cerca de 7 a 14 dias.

Citometria de fluxo Um método de análise do fenótipo de populações celulares que requer um instrumento especializado (citômetro de fluxo), que pode

detectar fluorescência em células individuais em uma suspensão e, assim, determinar o número de células expressando a molécula à qual uma sonda fluorescente se liga. Suspensões de células são incubadas com anticorpos fluorescentes ou outras sondas, e a quantidade de sonda ligada por cada célula na população é medida pela passagem das células, uma de cada vez, através de um fluorímetro com um feixe incidente gerado por *laser*.

Separador celular ativado por fluorescência (FACS) Uma adaptação do citômetro de fluxo usada para a purificação de células de uma população mista de acordo com qual e quanta sonda fluorescente as células se ligam. As células são primeiramente coradas com sonda fluorescente, como um anticorpo específico para um antígeno de superfície de uma população celular. As células são então passadas uma de cada vez através de um fluorímetro com um feixe incidente gerado por *laser* e são diferencialmente desviadas por campos eletromagnéticos, cuja força e direção são variadas de acordo com a intensidade medida do sinal de fluorescência.

Folículo Ver *Folículo linfoide*.

Células dendríticas foliculares (FDC) Células encontradas em folículos linfóides que expressam receptores de complemento, receptores Fc, e ligantes CD40, e têm processos citoplásmicos longos que formam uma rede integral na arquitetura de um folículo linfoide. As FDC mostram antígenos em sua superfície para o reconhecimento de células B e estão envolvidas na ativação e seleção de células B que expressam a Ig de membrana de alta afinidade durante o processo de maturação de afinidade.

Célula T auxiliar folicular (T_{FH}) Ver *Células T auxiliares foliculares (T_{FH})*.

N-Formilmetionina Um aminoácido que inicia todas as proteínas bacterianas e nenhuma das proteínas de mamíferos (exceto aquelas sintetizadas dentro da mitocôndria) e serve como um sinal de infecção para o sistema imunológico inato. Receptores específicos para peptídeos contendo N-Formilmetionina são expressos nos neutrófilos e medeiam a ativação dos neutrófilos.

FoxP3 Um fator de transcrição da família *forkhead*, expresso por e requerido para o desenvolvimento de células T regulatórias CD4⁺. Mutações em FoxP3 em camundongos e humanos resultam na ausência de células T reguladoras CD25⁺ e doença autoimune multissistêmica.

Receptor da célula T $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta$) Uma forma de TCR diferente do TCR $\alpha\beta$ mais comum e é expressa em um subconjunto de células T encontrado principalmente em tecidos de barreira epitelial. Embora o TCR $\gamma\delta$ seja estruturalmente semelhante ao TCR $\alpha\beta$, as formas de antígeno reconhecidos por TCRs $\gamma\delta$ não são muito compreendidas; elas não reconhecem complexos peptídeos ligados a moléculas MHC polimórficas.

Família de receptores acoplados à proteína G Uma família diversificada de receptores para hormônios, mediadores inflamatórios de lipídios, e quimiocinas, que usam proteínas G associadas triméricas para sinalização intracelular.

Proteínas G Proteínas que ligam nucleotídeos guanila e agem como moléculas de troca ao catalisar a substituição de difosfato de guanosina (GDP) ligado por trifosfato de guanosina (GTP). As proteínas G com GTP ligado podem ativar uma variedade de enzimas celulares em diferentes cascatas de sinalização. Proteínas de ligação GTP triméricas estão associadas às porções citoplasmáticas de muitos receptores de superfície de células, como os receptores de quimiocinas. Outras pequenas proteínas G solúveis, como Ras e Rac, são recrutadas nas vias de sinalização por proteínas adaptadoras.

GATA-3 Um fator de transcrição que promove a diferenciação de células T_H2 a partir de células T virgens.

Órgão linfoide gerador Um órgão onde os linfócitos se desenvolvem a partir de precursores imaturos. A medula óssea e o timo são os principais órgãos linfoides geradores nos quais as células B e células T se desenvolvem, respectivamente.

Centro germinativo Estrutura especializada em órgãos linfoides gerados durante respostas imunes humorais T-dependentes, onde a extensa proliferação de células B, troca de isotipo, mutação somática, maturação de afinidade, geração de memória de células B, e indução de células plasmáticas de longa vida acontecem. Os centros germinativos aparecem como regiões levemente coradas dentro de um folículo linfoide no baço, linfonodos e tecido linfoide da mucosa.

Reação do centro germinativo Nesta reação, as células B de afinidade alta são selecionadas no centro germinativo, o que resulta na produção de anticorpos de afinidade alta e na geração dos plasmócitos de vida longa e células B de memória.

Organização da linhagem germinativa O arranjo herdado dos segmentos genéticos da região constante, adjacente, de diversidade e variável dos *loci* de receptores de antígeno em células não linfoides ou em linfócitos imaturos. No desenvolvimento de linfócitos B ou T, a organização da linhagem germinativa é modificada pela recombinação somática para formar genes funcionais Ig ou TCR.

Glomerulonefrite Inflamação dos glomérulos renais, muitas vezes iniciada por mecanismos imunopatológicos, como a deposição de complexos antígeno-anticorpo circulantes na membrana basal glomerular ou a ligação de anticorpos contra antígenos expressos no glomérulo. Os anticorpos podem

ativar o complemento e fagócitos, e a resposta inflamatória resultante pode levar à insuficiência renal.

Enxerto Tecido ou órgão removido de um local e colocado em outro, geralmente em um indivíduo diferente.

Arteriosclerose de enxerto Oclusão das artérias do enxerto causada por proliferação de células musculares lisas da íntima. Este processo é notado dentro de 6 meses a 1 ano após o transplante e é responsável pela rejeição crônica de enxertos de órgãos vascularizados. É provável que o mecanismo seja uma resposta imunológica crônica a aloantígenos da parede do vaso. Também é chamada de arteriosclerose acelerada.

Rejeição do enxerto Uma resposta imune específica a um enxerto de órgão ou de tecido, que leva à inflamação, lesão e, possivelmente, à falha do enxerto.

Doença do enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) Uma doença que ocorre nos receptores de transplante de medula óssea, causada pela reação de células T maduras no enxerto de medula com aloantígenos em células hospedeiras. A doença acomete mais frequentemente a pele, o fígado e os intestinos.

Fator estimulante da colônias de granulócitos (G-CSF) Uma citocina produzida por células T ativadas, macrófagos e células endoteliais em locais de infecção, que atua sobre a medula óssea para aumentar a produção de neutrófilos e mobilizá-los para substituir aqueles consumidos em reações inflamatórias.

Fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF) Uma citocina produzida por células T ativadas, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos do estroma que age sobre a medula óssea para aumentar a produção de neutrófilos e monócitos. O GM-CSF também é um fator de ativação de macrófagos e promove a diferenciação das células de Langerhans em células dendríticas maduras.

Granuloma Um nódulo de tecido inflamatório composto por aglomerados de macrófagos ativados e linfócitos T, muitas vezes com necrose e fibrose associadas. Inflamação granulomatosa é uma forma de hipersensibilidade do tipo tardia crônica, muitas vezes em resposta a microrganismos persistentes, como *Mycobacterium tuberculosis* e alguns fungos, ou em resposta a antígenos particulados que não são prontamente fagocitados.

Granzima Uma enzima serina protease encontrada nos grânulos de CTL e células NK, liberada por exocitose, entra nas células-alvo, e proteoliticamente cliva e ativa caspases, que por sua vez clivam diversos substratos e induzem a apoptose de células-alvo.

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT) Coleções de linfócitos e APC dentro da mucosa do trato gastrointestinal, onde respostas imunes adaptativas a flora microbiana intestinal e antígenos ingeridos são iniciadas; ver também

Tecidos linfoides associados à mucosa.

Molécula H-2 Uma molécula de MHC no camundongo. O MHC do camundongo era originalmente chamado de *locus* H-2.

Haplótipo O conjunto de alelos do MHC herdados de um dos pais e, portanto, em um cromossomo.

Hapteno Produto químico de pequeno porte que pode se ligar a um anticorpo, mas deve ser anexado a uma macromolécula (transportadora) para estimular uma resposta imune adaptativa para aquele produto químico. Por exemplo, a imunização com dinitrofenol (DNP) por si só não irá estimular uma resposta de anticorpos anti-DNP, mas a imunização com uma proteína com um hapteno de DNP ligado de forma covalente, irá.

Mudança de classe de cadeia pesada (isotipo) O processo pelo qual um linfócito B muda a classe ou isotipo, dos anticorpos que produz, a partir de IgM para IgG, IgE, ou IgA, sem alterar a especificidade antigênica do anticorpo. Mudança de classe de cadeia pesada é regulada por citocinas de células T auxiliares e ligante CD40, e envolve a recombinação de segmentos VDJ de células B com segmentos abaixo do gene de cadeia pesada.

Helminto Verme parasita. Infecções por helmintos muitas vezes provocam respostas imunes dependentes de T_H2 caracterizadas por infiltrados inflamatórios ricos em eosinófilos e produção de IgE.

Células T auxiliares A classe de linfócitos T cuja principal função é ativar macrófagos em respostas imunes mediadas por células e promover a produção de anticorpos de células B na resposta imune humoral. Estas funções são mediadas pelas citocinas secretadas e pelo ligante CD40 de células T em ligação com CD40 de macrófagos ou de células B. A maioria das células T auxiliares expressa a molécula CD4.

Hematopoiese O desenvolvimento de células sanguíneas maduras, incluindo eritrócitos, leucócitos e plaquetas, a partir de células-tronco pluripotentes na medula óssea e fígado fetal. A hematopoiese é regulada por vários fatores de crescimento de citosinas diferentes, produzidos pelas células do estroma da medula óssea, células T e outros tipos celulares.

Célula-tronco hematopoiética Uma célula de medula óssea indiferenciada que divide continuamente e dá origem a células-tronco adicionais e a células de várias linhagens diferentes. Uma célula-tronco hematopoiética na medula óssea dará origem a células de linhagem linfoide, mieloide e eritrocítica.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas Ver [*Transplante de medula óssea*](#).

Vênulas endoteliais altas (HEV) Vênulas especializadas que são os locais de migração de linfócitos do sangue para o estroma de um linfonodo periférico

ou tecido linfoide da mucosa. As HEV são revestidas por células endoteliais cheias que se projetam para o lúmen do vaso e expressam moléculas de adesão únicas envolvidas na ligação de células T virgens.

Região de dobradiça Uma região das cadeias pesadas de Ig entre os dois primeiros domínios constantes, que pode assumir múltiplas conformações e, portanto, transmitir flexibilidade na orientação dos dois sítios de ligação de antígeno. Por causa da região de dobradiça, uma molécula de anticorpo pode ligar simultaneamente dois epítomos que estão em qualquer lugar dentro de uma faixa de distâncias um do outro.

Histamina Uma amina biogênica armazenada nos grânulos dos mastócitos, que é um dos importantes mediadores de hipersensibilidade imediata. A histamina se liga a receptores específicos em vários tecidos e provoca aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa brônquica e intestinal.

HLA Ver *Antígenos leucocitários humanos*.

HLA-DM Uma molécula de troca de peptídeo que desempenha um papel crítico na via do MHC classe II da apresentação de antígenos. A HLA-DM é encontrada no compartimento especializado endossomal MIIC e facilita a remoção do peptídeo CLIP derivado da cadeia invariante e a ligação de outros peptídeos a moléculas do MHC classe II. A HLA-DM é codificada por um gene no MHC e é estruturalmente semelhante às moléculas do MHC classe II, mas não é polimórfica.

Homeostase No sistema imunológico adquirido, a manutenção de um número constante e repertório diversificado de linfócitos, apesar do surgimento de novos linfócitos e enorme expansão de clones individuais que podem ocorrer durante as respostas aos antígenos imunogênicos. A homeostase é obtida por várias vias reguladas de morte e inativação de linfócitos.

Receptor homing Moléculas de adesão expressas na superfície de linfócitos que são responsáveis por diferentes vias de recirculação de linfócitos e *homing* tecidual. Os receptores *homing* se ligam a ligantes (adressinas) expressos em células endoteliais em leitos vasculares específicos.

Vírus da imunodeficiência humana (HIV) O agente etiológico da AIDS. O HIV é um retrovírus que infecta uma variedade de tipos de células, incluindo células T auxiliares expressando CD4, macrófagos e células dendríticas, e causa destruição crônica progressiva do sistema imunológico.

Antígenos de leucócitos humanos (HLA) Moléculas do MHC expressas na superfície das células humanas. Moléculas do MHC humanas foram inicialmente identificadas como aloantígenos na superfície dos glóbulos brancos (leucócitos) que ligam anticorpos de soro de indivíduos previamente

expostos a células de outros indivíduos (p. ex., mães ou receptores de transfusão).

Anticorpo humanizado Um anticorpo monoclonal codificado por um gene recombinante híbrido e composto dos sítios de ligação de antígenos a partir de um anticorpo monoclonal murino e a região constante de um anticorpo humano. Anticorpos humanizados são menos propensos que anticorpos monoclonais de camundongos a induzir uma resposta de antianticorpos em humanos; são utilizados clinicamente no tratamento de doenças inflamatórias, tumores e rejeição de transplante.

Imunidade humoral O tipo de resposta imune adaptativa mediada por anticorpos produzidos por linfócitos B. A imunidade humoral é o principal mecanismo de defesa contra os microrganismos extracelulares e suas toxinas.

Hibridoma Uma linhagem de células derivada de fusão ou hibridização de células somáticas, entre um linfócito normal e uma linhagem de tumor de linfócitos imortalizados. Hibridomas de células B criados pela fusão de células B normais de especificidade de antígeno definida com uma linhagem de células de mieloma são usados para produzir anticorpos monoclonais. Hibridomas de células T criados pela fusão de uma célula T normal de especificidade definida com uma linhagem de tumor de células T são comumente usados em pesquisas.

Rejeição hiperaguda Uma forma de rejeição de aloenxerto ou xenoenxerto que começa em minutos a horas após o transplante e é caracterizada pela oclusão trombótica de vasos do enxerto. A rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos preexistentes na circulação do hospedeiro que se ligam aos antígenos endoteliais do doador, como antígenos do grupo sanguíneo ou moléculas do MHC, e ativam o sistema complemento.

Doenças de hipersensibilidade Distúrbios causados por respostas imunes. Doenças de hipersensibilidade incluem doenças autoimunes, em que as respostas imunes são dirigidas contra antígenos próprios, e doenças que resultam de respostas descontroladas ou excessivas contra antígenos estranhos, como microrganismos e alergênicos. O dano tecidual que ocorre nas doenças de hipersensibilidade é devido aos mesmos mecanismos efetores usados pelo sistema imunológico para proteger contra os microrganismos.

Alça hipervariável (região hipervariável) Segmentos curtos de cerca de 10 resíduos de aminoácidos dentro das regiões variáveis de proteínas de anticorpo ou de TCR, que formam estruturas em alça que contatam o antígeno. Três alças hipervariáveis, também chamadas de regiões determinantes de complementaridade (CDR), estão presentes em cada cadeia pesada e cadeia leve de anticorpos e em cada cadeia de TCR. A maior parte da variabilidade entre os diferentes anticorpos ou TCR está localizada dentro dessas alças.

Idiótipo A propriedade de um grupo de anticorpos ou TCR definidos pelo compartilhamento de um idiótopo específico, ou seja, anticorpos que compartilham um idiótopo específico pertencem ao mesmo idiótipo. O idiótipo também é usado para descrever a coleção de idiótopos expressa por uma molécula de Ig, e é muitas vezes usado como sinônimo de *idiótopo*.

Igα e Igβ Proteínas necessárias para a expressão de superfície e sinalização das funções de Ig da membrana nas células B. Os pares Igα e Igβ são ligados uns aos outros por dissulfetos, não covalentemente associados à cauda citoplasmática de Ig de membrana, e formam o complexo BCR. Os domínios citoplasmáticos de Igα e Igβ contêm ITAM que estão envolvidos nos eventos de sinalização precoce durante a ativação de células B induzida por antígenos.

Antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra) Um inibidor natural da IL-1 produzido por fagócitos mononucleares que é estruturalmente homólogo à IL-1 e se liga aos mesmos receptores, mas está biologicamente inativo. O IL-1Ra recombinante é um fármaco aprovado utilizado para reduzir a inflamação em doenças como a artrite reumatoide.

Linfócito B imaturo Uma membrana IgM⁺, IgD⁻ de célula B, recém-derivada de precursores de medula, que não prolifera ou se diferencia na resposta aos antígenos, mas pode sofrer morte apoptótica ou ficar funcionalmente sem resposta. Esta propriedade é importante para a seleção negativa das células B que são específicas para os antígenos próprios presentes na medula óssea.

Hipersensibilidade imediata O tipo de reação imune responsável por doenças alérgicas e dependente de IgE mais estimulação mediada por antígenos de mastócitos teciduais e basófilos. Os mastócitos e basófilos liberam mediadores que causam aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, contração do músculo liso brônquico e visceral e inflamação local.

Complexo imune Um complexo multimolecular de moléculas de anticorpos com antígeno ligado. Como cada molécula de anticorpo tem um mínimo de dois sítios de ligação de antígeno e muitos antígenos são multivalentes, os complexos imunes podem variar muito de tamanho. Complexos imunes ativam mecanismos efetores de imunidade humoral, como a via clássica do complemento e ativação de fagócitos mediada por receptor Fc. Deposição de complexos imunes circulantes nas paredes dos vasos sanguíneos ou glomérulos renais pode levar à inflamação e a doenças.

Doença do complexo imune Uma doença inflamatória causada pela deposição de complexos antígeno-anticorpo nas paredes dos vasos sanguíneos, resultando na ativação do complemento local e recrutamento de fagócitos. Complexos imunes podem se formar por causa do excesso de produção de anticorpos contra antígenos microbianos ou como resultado da produção de autoanticorpos no cenário de uma doença autoimune, como lúpus eritematoso

sistêmico. A deposição de complexos imunes nas membranas basais capilares especializadas de glomérulos renais pode causar glomerulonefrite e prejudicar a função renal. A deposição sistêmica de complexos imunes nas paredes arteriais pode causar vasculite, trombose e dano isquêmico a vários órgãos.

Desvio imune A conversão de uma resposta de célula T associada a um conjunto de citocinas, como citocinas T_H1 que estimulam a imunidade mediada por células, a uma resposta associada a outras citocinas, como as citocinas T_H2 que estimulam a produção de isótipos de anticorpos selecionados.

Inflamação imune Inflamação resultante de uma resposta imune adaptativa ao antígeno. O infiltrado celular no local inflamatório pode incluir células do sistema imunológico inativo, como neutrófilos e macrófagos, que são recrutadas como resultado das ações de citocinas de células T.

Doença inflamatória imunomediada Um amplo grupo de doenças nas quais as respostas imunes, tanto para antígenos próprios quanto estranhos, e a inflamação crônica são os principais componentes.

Resposta imunológica Resposta coletiva e coordenada à introdução de substâncias estranhas em um indivíduo, mediada pelas células e moléculas do sistema imunológico.

Genes de resposta imunológica (Ir) Originalmente definidos como genes em linhagens puras de roedores, que foram herdados de uma forma mendeliana dominante e que controlava a habilidade dos animais para produzir anticorpos contra polipeptídeos sintéticos simples. Agora sabemos que genes Ir são genes polimórficos que codificam moléculas do MHC, que apresentam peptídeos aos linfócitos T e, portanto, são necessários para a ativação de células T e respostas de células B (anticorpos) dependentes de células T auxiliares aos antígenos de proteína.

Vigilância imune Conceito de que uma função fisiológica do sistema imunológico é para reconhecer e destruir clones de células transformadas antes que elas se transformem em tumores e para matar os tumores depois de formados. O termo vigilância imunológica é às vezes usado de maneira geral para descrever a função de linfócitos T para detectar e destruir qualquer célula, não necessariamente uma célula de tumor, que estiver expressando antígenos estranhos (p. ex., microbianos).

Sistema imunológico As moléculas, células, tecidos e órgãos que funcionam coletivamente para fornecer imunidade, ou proteção, contra organismos estranhos.

Imunidade Proteção contra doenças, geralmente infecciosas, mediadas pelas células e tecidos que são chamados coletivamente de sistema imunológico. Em um sentido mais amplo, a imunidade refere-se à capacidade de responder a

substâncias estranhas, incluindo microrganismos e moléculas não infecciosas.

Imunoblot *Uma técnica analítica na qual anticorpos são usados para detectar a presença de um antígeno ligado a (p. ex., blotado em) uma matriz sólida, como papel de filtro, também conhecido como Western blot.*

Imunodeficiência Ver *Imunodeficiência adquirida* e *Imunodeficiência congênita*.

Epítopo imunodominante O epítopo de um antígeno de proteína que provoca a maioria das respostas em um indivíduo imunizado com a proteína nativa. Epítomos imunodominantes correspondem aos peptídeos de proteína que são proteoliticamente gerados dentro das APC e se ligam mais avidamente a moléculas de MHC, e são mais prováveis de estimular as células T.

Imunofluorescência Uma técnica na qual uma molécula é detectada pelo uso de um anticorpo marcado com uma sonda fluorescente. Por exemplo, na microscopia de imunofluorescência, as células que expressam um antígeno de superfície específico podem ser marcadas com um anticorpo conjugado à fluoresceína específico para o antígeno, e então ser visualizadas com um microscópio fluorescente.

Imunógeno Um antígeno que induz uma resposta imune. Nem todos os antígenos são imunógenos. Por exemplo, compostos de baixo peso molecular (haptenos) podem se ligar aos anticorpos, mas não irão estimular uma resposta imune a menos que estejam ligados a macromoléculas (carreadores).

Imunoglobulina (Ig) Sinônimo de anticorpo; ver *Anticorpo*.

Domínio de imunoglobulina Um motivo estrutural globular tridimensional encontrado em muitas proteínas no sistema imunológico, incluindo Ig, TCR, e moléculas do MHC. Domínios de Ig têm cerca de 110 resíduos de aminoácidos em comprimento, incluem uma ponte dissulfeto interna, e duas camadas de lâminas β -pregueadas, cada camada composta de três a cinco fitas de cadeia polipeptídica antiparalela. Os domínios de Ig são classificados como semelhante a V ou semelhante a C com base na homologia mais próxima com os domínios V ou C de Ig.

Cadeia pesada de imunoglobulina Um dos dois tipos de cadeias polipeptídicas em uma molécula de anticorpo. A unidade estrutural básica de um anticorpo inclui duas cadeias pesadas idênticas ligadas por dissulfeto e duas cadeias leves idênticas. Cada cadeia pesada é composta de um domínio de Ig variável (V) e três ou quatro domínios de Ig constantes (C). Os diferentes isótipos de anticorpos, incluindo IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, são distinguidos por diferenças estruturais em suas regiões constantes de cadeia pesada. As regiões constantes de cadeias pesadas também medeiam funções efetoras, como ativação do complemento ou engajamento de fagócitos.

Cadeia leve de imunoglobulina Um dos dois tipos de cadeias polipeptídicas em

uma molécula de anticorpo. A unidade estrutural básica de um anticorpo inclui duas cadeias leves idênticas, cada uma ligada por dissulfeto a uma das duas cadeias pesadas idênticas. Cada cadeia leve é composta de um domínio de Ig variável (V) e um domínio de Ig constante (C). Há dois isótipos de cadeias leves, chamados κ e λ , ambos funcionalmente idênticos. Cerca de 60% de anticorpos humanos têm cadeias leves κ e 40% têm cadeias leves λ .

Superfamília de imunoglobulina Uma grande família de proteínas que contém um motivo estrutural globular chamado de domínio de Ig, ou dobra Ig, originalmente descrita em anticorpos. Muitas proteínas importantes para o sistema imunológico, incluindo anticorpos, TCR, moléculas de MHC, CD4 e CD8, são membros desta superfamília.

Imuno-histoquímica Uma técnica para detectar a presença de um antígeno em seções histológicas de tecido pelo uso de um anticorpo acoplado a enzima específico para o antígeno. A enzima converte um substrato incolor a uma substância colorida insolúvel que se precipita no local onde o anticorpo e, portanto, o antígeno estão localizados. A posição do precipitado colorido e, portanto, do antígeno na seção de tecido é observada por microscopia de luz convencional. A imuno-histoquímica é uma técnica de rotina em patologia de diagnóstico e vários campos de pesquisa.

Memória imunológica Ver [Memória](#).

Tolerância imunológica Ver [Tolerância](#).

Sítio imunologicamente privilegiado Um sítio no corpo inacessível ou que constitutivamente suprime a resposta imunológica. A câmara anterior do olho, os testículos e o cérebro são exemplos de sítios imunologicamente privilegiados.

Imunologia O estudo do sistema imunológico.

Técnica da imunoperoxidase Uma técnica comum na imuno-histoquímica em que um anticorpo acoplado com peroxidase de rábano silvestre é usado para identificar a presença de um antígeno em uma seção de tecido. A enzima peroxidase converte um substrato incolor em um produto insolúvel marrom observável por microscopia de luz.

Imunoprecipitação Uma técnica para o isolamento de uma molécula de uma solução ligando-a a um anticorpo e, em seguida, tornando o complexo antígeno-anticorpo insolúvel, seja por precipitação com um segundo anticorpo ou por acoplamento do primeiro anticorpo a uma partícula insolúvel ou grânulo.

Motivo de ativação baseado em tirosina imunorreceptora (ITAM) Um motivo conservado, composto de duas cópias da sequência tirosina-x-x-leucina (onde x é um aminoácido não especificado), encontrado na cauda citoplasmática de

várias proteínas de membrana no sistema imunológico que estão envolvidas na transdução de sinal. ITAM estão presentes nas proteínas ζ e CD3 do complexo TCR, em proteínas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ no complexo BCR, e em vários receptores Fc de Ig. Quando estes receptores ligam seus ligantes, os resíduos de tirosina dos ITAM se tornam fosforilados e formam sítios de ancoragem para outras moléculas envolvidas na propagação das vias de transdução de sinais de ativação celular.

Motivo de inibição baseado em tirosina imunorreceptora (ITIM) Um motivo de seis aminoácidos (isoleucina-x-tirosina-x-x-leucina) encontrado nas caudas citoplásmicas de vários receptores inibitórios no sistema imunológico, incluindo $Fc\gamma RIIB$ em células B e receptores semelhantes à Ig de célula *killer* (KIR) nas células NK. Quando estes receptores ligam seus ligantes, os ITIM se tornam fosforilados em seus resíduos de tirosina e formam um sítio de acoplamento para as tirosinas fosfatases de proteínas, que por sua vez funcionam na inibição de outras vias de transdução de sinal.

Imunossupressão A inibição de um ou mais componentes do sistema imunológico inato ou adaptativo como resultado de uma doença subjacente ou intencionalmente induzida por drogas, com a finalidade de prevenir ou tratar a rejeição do enxerto ou doença autoimune. Uma droga imunossupressora comumente usada é a ciclosporina, que bloqueia a produção de citocinas de células T.

Imunoterapia O tratamento de uma doença com agentes terapêuticos que promovem ou inibem as respostas imunes. A imunoterapia de câncer, por exemplo, envolve a promoção das respostas imunes ativas a antígenos tumorais ou a administração de anticorpos antitumorais ou células T para estabelecer uma imunidade passiva.

Linhagem de camundongo pura Uma linhagem de camundongos criados através do acasalamento repetitivo de irmãos que se caracterizam por homozigotia em cada *locus* genético. Cada camundongo de uma linhagem pura é geneticamente idêntico (singeneico) a todos os outros camundongos da mesma linhagem.

Apresentação indireta de antígenos Na imunologia dos transplantes, uma via de apresentação das moléculas do MHC do doador (alogênicas) pelas APC do receptor que envolve os mesmos mecanismos utilizados para apresentar proteínas microbianas. As proteínas alogênicas do MHC são processadas pelas APC profissionais do receptor, e os peptídeos derivados das moléculas do MHC alogênicas são apresentados, em associação com moléculas do MHC do receptor (próprias), às células T do hospedeiro. Contrastando com a apresentação indireta de antígenos, a apresentação direta de antígenos envolve o reconhecimento pelas células T do receptor de moléculas do MHC alogênicas não processadas na superfície das células do enxerto. Também chamada de alorreconhecimento indireto.

Sintase de óxido nítrico induzível (iNOS) Ver *Síntese de óxido nítrico*.

Inflamassoma Um complexo multiproteína no citosol de fagócitos mononucleares, células dendríticas e outros tipos de células que proteoliticamente geram a forma ativa da IL-1 a partir de um precursor inativo. A formação do complexo inflamassoma, que inclui NLRP-3 (um receptor semelhante a NOD de reconhecimento de padrões) e caspase-1, é estimulada por uma variedade de produtos microbianos, moléculas associadas a danos celulares e cristais.

Inflamação Uma reação complexa do tecido vascularizado à infecção, exposição a toxinas, ou dano celular, que envolve o acúmulo extravascular de proteínas plasmáticas e leucócitos. A inflamação aguda é um resultado comum da resposta imune inata, e respostas imunológicas adquiridas locais também podem promover a inflamação. Embora a inflamação tenha uma função protetora no controle de infecções e promova a reparação tecidual, também pode causar danos nos tecidos e doença.

Doença intestinal inflamatória (DII) Um grupo de transtornos, incluindo a colite ulcerativa e doença de Crohn, caracterizado por inflamação crônica do trato gastrointestinal. A etiologia da DII não é conhecida, mas algumas evidências indicam que é causada por uma regulamentação inadequada das respostas de células T, provavelmente contra bactérias comensais intestinais. A DII se desenvolve em camundongos com ablação de genes faltando IL-2, IL-10, ou a cadeia α do TCR.

Imunidade inata Proteção contra infecção que se baseia em mecanismos existentes antes da infecção, são capazes de uma resposta rápida aos microrganismos, e reagem essencialmente do mesmo modo a infecções repetidas. O sistema imunológico inato inclui barreiras epiteliais, células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células NK, o sistema complemento e citocinas, em grande parte produzidas por células dendríticas e fagócitos mononucleares, que regulam e coordenam muitas das atividades das células da imunidade inata.

1,4,5-trifosfato de inositol (IP-3) Uma molécula de sinalização citoplásmica, gerada pela hidrólise mediada pela fosfolipase C (PLC γ 1) do fosfolípido PIP-2 da membrana plasmática, durante a ativação dos linfócitos pelo antígeno. A principal função do IP-3 é estimular o lançamento de reservas intracelulares de cálcio dos compartimentos ligados à membrana, como o retículo endoplasmático.

Integrinas Proteínas heterodiméricas de superfície das células, cuja principal função é mediar a adesão de leucócitos a outros leucócitos, células endoteliais e proteínas da matriz extracelular. As integrinas são importantes para as interações de células T com APC e para a migração dos leucócitos do sangue

para os tecidos. A afinidade de fixação do ligante das integrinas pode ser regulada por vários estímulos, e os domínios citoplasmáticos das integrinas se ligam ao citoesqueleto. Há duas principais subfamílias de integrinas; os membros de cada família expressam uma cadeia β conservada (β_1 , ou CD29, e β_2 , ou CD18) associada a diferentes cadeias α . O VLA-4 (antígeno 4 muito tardio) é uma integrina β_1 , e o LFA-1 (antígeno 1 associado a função de leucócitos) é uma integrina β_2 expressa em células T e outros leucócitos.

Fatores regulatórios de interferon (IRF) Uma família de fatores de transcrição ativados induzidamente que são importantes na expressão de genes inflamatórios e antivirais. Por exemplo, o IRF-3 é ativado por sinais de TLR e regula a expressão de interferons tipo I, que são as citocinas que protegem as células contra a infecção viral.

Interferons (IFN) Nomeadas assim devido à capacidade dessas citocinas de interferir na infecção viral, bloqueando a replicação viral dentro das células hospedeiras. O IFN- γ ativa macrófagos para se tornarem mais efetivos na morte de microrganismos fagocitados. Interferons tipo I induzem a resistência à infecção e replicação viral (estado antiviral) e incluem várias formas de IFN- α e um IFN- β .

Interleucinas Qualquer elemento de um grande número de citocinas cujo nome contém um sufixo numérico aproximadamente sequencial para a descoberta ou a caracterização molecular (p. ex., interleucina-1, interleucina-2). Algumas citocinas foram originalmente nomeadas pelas suas atividades biológicas e não têm uma designação de interleucina. (Ver [Apêndice II](#).)

Bactéria intracelular Uma bactéria que sobrevive ou se replica dentro das células, geralmente nos endossomas. A principal defesa contra bactérias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, é a imunidade mediada por células.

Linfócitos intraepidérmicos Linfócitos T encontrados dentro da camada epidérmica da pele. Em camundongos, a maioria das células T intraepidérmicas expressa a forma $\gamma\delta$ de TCR; ver *Linfócitos T intraepiteliais*.

Linfócitos T intraepiteliais Linfócitos T presentes na epiderme da pele e no epitélio das mucosas, que tipicamente expressam uma diversidade limitada de receptores de antígenos. Alguns desses linfócitos podem reconhecer produtos microbianos, como glicolipídios, associados a moléculas semelhantes ao MHC classe I. Linfócitos T intraepiteliais podem ser considerados células efetoras da imunidade inata e funcionam na defesa do hospedeiro pela secreção de citocinas e ativação de fagócitos e por matar células infectadas.

Cadeia invariante (I_i) Uma proteína não polimórfica que se liga a moléculas do MHC classe II recém-sintetizadas no retículo endoplasmático. A cadeia invariante impede o carregamento da fenda de ligação de peptídeo do MHC

classe II com peptídeos presentes no retículo endoplasmático, e tais peptídeos são deixados para se associarem com as moléculas classe I. A cadeia invariante também promove a dobradura e montagem de moléculas classe II e dirige as recém-formadas moléculas classe II para o compartimento endossomal MHC especializado, onde ocorre o carregamento peptídeo.

Isótipo Um dos cinco tipos de anticorpos, determinado por qual das cinco formas diferentes de cadeia pesada está presente. Isótipos de anticorpos incluem IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, e cada isótipo executa um conjunto diferente de funções efectoras. Variações estruturais adicionais caracterizam subtipos distintos de IgG e IgA.

Cadeia J Ver *Cadeia de junção (J)*

Via sinalizadora JAK-STAT Uma via de sinalização iniciada pela ligação da citocina com receptores tipo I e tipo II de citocinas. Esta via envolve sequencialmente a ativação de tirosina cinases Janus cinases (JAK) associadas a receptores, fosforilação de tirosina mediada por JAK das caudas citoplasmáticas dos receptores de citocinas, ancoragem de transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT) para as cadeias fosforiladas de receptores, fosforilação de tirosina mediada por JAK dos STAT associados, dimerização e translocação nuclear dos STAT, e ligação de STAT às regiões regulatórias de genes-alvo, causando a ativação transcricional desses genes.

Cadeia de junção (J) Um polipeptídeo que liga moléculas IgA ou IgM para formar multímeros (p. ex., IgA dimérica e IgM pentamérica).

Segmentos de junção (J) Sequências de codificação curtas, entre os segmentos genéticos variáveis (V) e constantes (C) em todos os *loci* de Ig e TCR, que, juntamente com os segmentos D, são somaticamente recombinadas com segmentos V durante o desenvolvimento dos linfócitos. O DNA de VDJ recombinado resultante codifica para as terminações carbóxi-terminais das regiões V do receptor do antígeno, incluindo as regiões de terceiras hipervariáveis (CDR). A utilização aleatória de diferentes segmentos J contribui para a diversidade do repertório de receptores de antígeno.

Diversidade juncional A diversidade de repertórios de anticorpos e TCR que é atribuída à adição ou remoção aleatória de sequências de nucleotídeos nos cruzamentos entre segmentos de gene V, D e J.

Sarcoma de Kaposi Um tumor maligno de células vasculares que frequentemente surge em pacientes com AIDS. O sarcoma de Kaposi é associado à infecção pelo herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (herpes-vírus humano 8).

Receptores semelhantes a Ig de célula *killer* (KIR) Receptores da superfamília Ig expressos por células NK que reconhecem diferentes alelos de moléculas de HLA-A, HLA-B e HLA-C. Alguns KIR têm componentes de sinalização com

ITIM em suas caudas citoplasmáticas, e estes enviam sinais inibitórios para inativar as células NK. Alguns membros da família KIR têm caudas citoplasmáticas curtas sem ITIM, mas se associam a outros polipeptídeos contendo ITAM e funcionam como receptores de ativação.

Camundongo com ablação de gene (*Knockout*) Um camundongo com uma perturbação específica de um ou mais genes criado por técnicas de recombinação homóloga. Camundongos *knockout* não apresentam genes funcionais que codifiquem citocinas, receptores da superfície celular, moléculas sinalizadoras, e fatores de transcrição forneceram informações completas sobre o papel destas moléculas no sistema imunológico.

Lâmina própria Uma camada de tecido conjuntivo frouxo subjacente ao epitélio em tecidos de mucosa, como os intestinos e vias aéreas, onde as células dendríticas, mastócitos, linfócitos e macrófagos medeiam respostas imunes a patógenos invasores.

Células de Langerhans Células dendríticas imaturas encontradas como uma malha na camada epidérmica da pele, cuja principal função é apreender microrganismos e antígenos que entram através da pele e transportar os antígenos para os linfonodos de drenagem. Durante a sua migração para os nódulos linfáticos, as células de Langerhans se transformam em células dendríticas de linfonodos, que podem eficientemente apresentar antígenos para células T virgens.

Linfócito granular grande Outro nome para uma célula NK com base na aparência morfológica deste tipo de célula no sangue.

Reação de fase tardia Um componente da reação de hipersensibilidade imediata que se segue 2 a 4 horas após a desgranulação de mastócitos e que se caracteriza por um infiltrado inflamatório de eosinófilos, basófilos, neutrófilos e linfócitos. Ataques repetidos desta reação inflamatória de fase tardia podem causar danos aos tecidos.

Lck Uma tirosina cinase não receptora da família Src que se associa não covalentemente com a cauda citoplasmática de moléculas CD4 e CD8 nas células T e está envolvida nos primeiros eventos de sinalização de ativação de células T induzida por antígenos. O Lck medeia a fosforilação de tirosina das caudas citoplasmáticas de proteínas CD3 e ζ do complexo TCR.

Via de lectina da ativação do complemento Uma via de ativação de complemento ativada, na ausência de anticorpos, pela ligação de polissacarídeos microbianos às lectinas circulantes como a proteína ligadora de manose (MBL). A MBL é estruturalmente semelhante ao C1q e ativa o complexo enzimático C1r-C1s (como C1q) ou ativa outra serina esterase, chamada de serina estearase associada a MBL. As etapas restantes da via da lectina, começando com a clivagem de C4, são as mesmas que na via clássica.

Leishmania Um protozoário parasita intracelular obrigatório que infecta macrófagos e pode causar uma doença inflamatória crônica que envolve muitos tecidos. A infecção por *Leishmania* em camundongos tem sido usada como sistema modelo para o estudo de funções efetoras de várias citosinas e subconjuntos de células T auxiliares que as produzem. As respostas de T_H1 a *Leishmania major* e produção de IFN- γ associado controlam a infecção, enquanto as respostas de T_H2 com a produção de IL-4 levam a doença letal disseminada.

Leucemia Uma doença maligna de precursores da medula óssea de células do sangue, em que um grande número de células leucêmicas geralmente ocupa a medula óssea e, muitas vezes, circula na corrente sanguínea. Leucemias linfocíticas são derivadas de precursores de células B ou T, leucemias mieloides são derivadas de precursores de granulócitos ou monócitos, e leucemias eritroides são derivadas de precursores de hemácias.

Deficiência da adesão leucocitária (LAD) Uma de um grupo raro de doenças de imunodeficiência com complicações infecciosas causadas pelo defeito na expressão de moléculas de adesão de leucócitos necessárias para o recrutamento tecidual de fagócitos e linfócitos. A LAD-1 é devido a mutações no gene que codifica a proteína CD18, que faz parte das integrinas β_2 . A LAD-2 é causada por mutações em um gene que codifica um transportador de fucose envolvido na síntese de ligantes de leucócitos para selectinas endoteliais.

Leucotrienos Uma classe de mediadores inflamatórios lipídios derivados do ácido araquidônico e produzidos pela via da lipo-oxigenase em vários tipos celulares. Os mastócitos produzem abundantes leucotrienos C_4 (LTC_4) e seus produtos de degradação LTD_4 e LTE_4 , que se ligam a receptores específicos em células do músculo liso e causam broncoconstrição prolongada. Os leucotrienos contribuem para os processos patológicos da asma brônquica. Coletivamente, LTC_4 , LTD_4 e LTE_4 constituem o que era chamado de substância de reação lenta de anafilaxia.

Lipopolissacarídeo (LPS) Ver [Endotoxina](#).

Vacina de vírus vivo Uma vacina composta de uma forma viva mas não patogênica (atenuada) de um vírus. Vírus atenuados carregam mutações que interferem com o ciclo de vida viral ou patogênese. Como as vacinas de vírus vivos infectam as células do destinatário, elas podem efetivamente estimular respostas imunes, como a resposta de CTL, que são ideais para a proteção contra infecção viral do tipo selvagem. Uma vacina de vírus vivo comumente usada é a vacina Sabin de poliovírus.

Linfa Fluido dentro dos vasos linfáticos, derivado do líquido intersticial, que transporta as moléculas solúveis, partículas e células dendríticas para os

gânglios linfáticos. A linfa retorna para a circulação sanguínea por meio dos ductos torácico e linfático direito.

Linfonodo Pequenos agregados nodulares encapsulados de tecidos ricos em linfócitos, situados ao longo dos canais linfáticos por todo o corpo, onde respostas imunológicas adquiridas a antígenos trazidos pela linfa são iniciadas.

Sistema linfático Um sistema de vasos por todo o corpo que recolhe fluido tecidual chamado linfa, originalmente proveniente do sangue, e o devolve, através do ducto torácico, na circulação. Os linfonodos são intercalados ao longo destes vasos e capturam e retêm os antígenos presentes na linfa.

Homing de linfócitos A migração dirigida de subconjuntos de linfócitos circulantes em locais de tecido específico. O *homing* de linfócitos é regulado pela expressão seletiva de moléculas de adesão endotelial e quimiocinas em diferentes tecidos. Por exemplo, alguns linfócitos preferencialmente migram para a mucosa intestinal, e essa migração dirigida é regulada pela quimiocina CCL25 e molécula de adesão endotelial MadCAM, ambas expressas no intestino, que se ligam, respectivamente, ao receptor de quimiocina CCR9 e à integrina $\alpha_4\beta_1$ em linfócitos de *homing* de intestino.

Maturação de linfócitos O processo pelo qual células precursoras pluripotentes da medula óssea se desenvolvem em linfócitos T ou B virgens maduros, expressando receptores de antígenos que povoam os tecidos linfoides periféricos. Este processo ocorre em ambientes especializados da medula óssea (para células B) e timo (para células T).

Migração de linfócitos O movimento de linfócitos do fluxo de sangue para os tecidos periféricos

Recirculação de linfócitos O movimento contínuo de linfócitos através da corrente sanguínea e vasos linfáticos, entre os nódulos linfáticos ou baço e, se ativado, locais periféricos de inflamação.

Repertório de linfócitos A coleção completa de receptores de antígeno e, portanto, as especificidades de antígenos expressas pelos linfócitos B e T de um indivíduo.

Linfócitos Células especializadas que capturam e expõem os antígenos microbianos.

Folículo linfoide Uma região rica em células B de um linfonodo ou do baço que é o local de proliferação de célula B induzida por antígeno e diferenciação. Em respostas de células B dependentes de células T aos antígenos de proteína, um centro germinativo se forma dentro dos folículos.

Células indutoras do tecido linfoide Células hepatopoieticamente derivadas, com

características fenotípicas de ambos, linfócitos e células *natural killer*, que estimulam o desenvolvimento de nódulos linfáticos e outros órgãos linfoides secundários, em parte através da produção das citocinas linfotóxina- α (LT α) e linfotóxina- β (LT β).

Linfoquina Um nome antigo para uma citocina (mediador proteico solúvel das respostas imunes) produzida por linfócitos.

Células *killer* ativadas por linfoquina (LAK) Células NK com a atividade citolítica melhorada para células tumorais, como resultado da exposição a altas doses de IL-2. Células LAK geradas *in vitro* foram adotivamente transferidas de volta a pacientes com câncer para o tratamento de seus tumores.

Linfoma Um tumor maligno dos linfócitos B ou T geralmente originado nos tecidos linfoides e se espalhando entre eles, mas que pode se espalhar para outros tecidos. Linfomas geralmente expressam características fenotípicas dos linfócitos normais de onde foram derivados.

Linfotóxina (LT, TNF- β) Uma citocina produzida por células T que é homóloga e se liga aos mesmos receptores que TNF. Como o TNF, LT tem efeitos pró-inflamatórios, incluindo a ativação endotelial e de neutrófilos. LT também é fundamental para o desenvolvimento normal dos órgãos linfoides.

Lisossoma Uma organela ácida ligada à membrana, abundante em células fagocíticas, que contém enzimas proteolíticas que degradam proteínas provenientes tanto do ambiente extracelular quanto de dentro da célula. Os lisossomos estão envolvidos na via do MHC classe II do processamento de antígeno.

Células M Células epiteliais especializadas, sobrepostas nas placas de Peyer no intestino, que desempenham um papel na entrega de antígenos para as placas de Peyer.

Macrófagos M1 Ver [Ativação de macrófagos clássica](#).

Macrófagos M2 Ver [Ativação de macrófagos alternativa](#).

Macrófago Uma célula fagocitária sediada nos tecidos, derivada de monócitos do sangue, que desempenha um papel importante nas respostas imunológicas inatas e adquiridas. Os macrófagos são ativados por produtos microbianos, como endotoxinas, e por citocinas de células T, como IFN- γ . Macrófagos ativados fagocitam e matam os microrganismos, secretam citocinas pró-inflamatórias, e apresentam antígenos às células T auxiliares. Macrófagos podem assumir diferentes formas morfológicas em diferentes tecidos, incluindo a microglia do sistema nervoso central, células de Kupffer no fígado, macrófagos alveolares no pulmão, e os osteoclastos no osso.

Complexo principal de histocompatibilidade (MHC) Um grande *locus* genético

(no cromossomo 6 humano e no cromossomo 17 do camundongo) que inclui os genes altamente polimórficos codificando as moléculas de ligação de peptídeos reconhecidos por linfócitos T. O *locus* do MHC também inclui genes que codificam citocinas, moléculas envolvidas no processamento de antígenos e proteínas do complemento.

Molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) Uma proteína de membrana heterodimérica codificada no *locus* do MHC, que serve como uma molécula de amostra de peptídeo para reconhecimento pelos linfócitos T. Existem dois tipos estruturalmente distintos de moléculas do MHC. Moléculas do MHC classe I estão presentes na maioria das células nucleadas, ligam peptídeos derivados de proteínas citosólicas, e são reconhecidas por células T CD8⁺. Moléculas do MHC classe II estão restritas principalmente a células dendríticas, macrófagos e linfócitos B, ligam peptídeos derivados de proteínas endocitadas, e são reconhecidas por células T CD4⁺.

Lectina de ligação à manose (MBL) Uma proteína plasmática que se liga a resíduos de manose em paredes celulares bacterianas e age como um opsonina promovendo a fagocitose da bactéria pelos macrófagos. Os macrófagos expressam um receptor de superfície para C1q, que também pode vincular MBL e mediar a captação dos organismos opsonizados.

Receptor de manose Um receptor de ligação de carboidrato (lectina) expresso por macrófagos, que liga resíduos de manose e fucose na parede celular microbiana e medeia a fagocitose dos organismos.

Zona marginal Uma região periférica de folículos linfóides esplênicos contendo macrófagos, que são particularmente eficientes na captura de antígenos polissacarídicos. Tais antígenos podem persistir por longos períodos nas superfícies dos macrófagos da zona marginal, onde eles são reconhecidos por células B específicas, ou podem ser transportados aos folículos.

Linfócitos B de zona marginal Um subconjunto de linfócitos B, encontrado exclusivamente na zona marginal do baço, que responde rapidamente aos antígenos microbianos trazidos por via sanguínea, produzindo anticorpos IgM com diversidade limitada.

Mastócito A principal célula efetora de reações de hipersensibilidade imediata (alérgicas). Os mastócitos são derivados da medula, residem na maioria dos tecidos adjacentes aos vasos sanguíneos, expressam um receptor Fc de alta afinidade para IgE, e contêm numerosos grânulos cheios de mediadores. A ligação cruzada induzida por antígeno de IgE ligada aos receptores Fc dos mastócitos provoca a liberação de seu conteúdo de grânulos, bem como a nova síntese e secreção de outros mediadores, levando a uma reação de hipersensibilidade imediata.

Células B maduras Células B virgens funcionalmente competentes expressando

IgM e IgD, que representam a fase final da maturação das células B na medula óssea e que povoam os órgãos linfoides periféricos.

Complexo de ataque à membrana (MAC) Um complexo lítico dos componentes terminais da cascata do complemento, incluindo múltiplas cópias de C9, que se formam na membrana das células-alvo. O MAC causa alterações iônicas e osmóticas letais nas células.

Memória A propriedade do sistema imunológico adquirido de responder mais rapidamente, com maior magnitude, e de forma mais eficaz a uma exposição repetida a um antígeno em comparação com a resposta à primeira exposição.

Células de memória Ver [*Linfócitos de memória*](#).

Linfócitos de memória Células T e B de memória são produzidas pela estimulação antigênica de linfócitos virgens e sobrevivem em um estado funcionalmente inativo por muitos anos após o antígeno ser eliminado. Os linfócitos de memória medeiam as respostas rápidas e avançadas (*i.e.*, memória ou *recall*) às segundas e subsequentes exposições a antígenos.

Restrição do MHC A característica de linfócitos T de reconhecerem um antígeno peptídeo estranho apenas quando ele está vinculado a uma forma alélica específica de uma molécula de MHC.

Tetrâmero de MHC Um reagente usado para identificar e enumerar as células T que reconhecem um complexo MHC-peptídeo específico. O reagente consiste em quatro moléculas de MHC (geralmente classe I) recombinantes e biotiniladas, ligadas a uma molécula de avidina marcada com fluorocromo e carregada com um peptídeo. Células T que se ligam ao tetrâmero de MHC podem ser detectadas por citometria de fluxo.

Microglobulina- β_2 A cadeia leve da molécula do MHC classe I. A microglobulina- β_2 é uma proteína extracelular codificada por um gene não polimórfico fora do MHC, é estruturalmente homóloga a um domínio de Ig, e é invariável entre todas as moléculas classe I.

Cascata de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP) Uma cascata de transdução de sinal iniciada pela forma ativa da proteína Ras e envolvendo a ativação sequencial de três serina/treonina cinases, a última sendo a MAP cinase. A MAP cinase por sua vez, fosforila e ativa outras enzimas e fatores de transcrição. A via da MAP cinase é uma das várias vias de sinalização ativadas por antígenos que se ligam ao TCR e BCR.

Reação leucocitária mista (MLR) Uma reação *in vitro* de células T alorreativas de um indivíduo contra antígenos do MHC em células sanguíneas de outro indivíduo. A MLR envolve proliferação e secreção de citocinas por células T CD4⁺ e CD8⁺.

Mimetismo molecular Mecanismo postulado de autoimunidade, desencadeado por uma infecção com uma bactéria que contém antígenos que reagem de forma cruzada com antígenos próprios. As respostas imunes ao micróbio resultam em reações contra os próprios tecidos.

Anticorpo monoclonal Um anticorpo que é específico para um antígeno e é produzido por um hibridoma de células B (uma linhagem de células derivadas da fusão de uma única célula B normal e uma linhagem de tumor de células B imortalizadas). Os anticorpos monoclonais são amplamente utilizados em pesquisas e diagnósticos clínicos e terapia.

Monócito Um tipo de célula sanguínea circulante derivada da medula óssea que é o precursor de macrófagos teciduais. Monócitos são ativamente recrutados em locais inflamatórios, onde se transformam em macrófagos.

Fator estimulante de colônias de monócitos (M-CSF) Uma citocina produzida por células T ativadas, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos do estroma, que estimula a produção de monócitos de células precursoras da medula óssea.

Fagócitos mononucleares As células com uma linhagem comum de medula óssea cuja função principal é a fagocitose. Estas células funcionam como células acessórias nas fases de reconhecimento e ativação de respostas imunológicas adquiridas e como células efetoras na imunidade inata e adquirida. Fagócitos mononucleares circulam no sangue de uma forma incompletamente diferenciada chamada de monócitos, e uma vez que se instalam nos tecidos, amadurecem em macrófagos; chamado de sistema fagocitário mononuclear.

Tecido linfoide associado à mucosa (MALT) Coleções de linfócitos, células dendríticas e outros tipos de células dentro da mucosa dos tratos gastrointestinal e respiratório, que são locais de respostas imunes adaptativas aos antígenos. Tecidos linfoides associados à mucosa contêm linfócitos intraepiteliais, principalmente células T, e coleções organizadas de linfócitos, muitas vezes ricas em células B, abaixo do epitélio da mucosa, como placas de Peyer no intestino ou tonsilas faríngeas.

Sistema imunológico da mucosa Uma parte do sistema imunológico que responde a e protege contra os microrganismos que entram no organismo através das mucosas, como os tratos gastrointestinal e respiratório, mas também mantém a tolerância para organismos comensais que vivem do lado de fora do epitélio da mucosa. O sistema imune da mucosa é composto de tecidos linfoides associados à mucosa organizados, como placas de Peyer, bem como células difusamente distribuídas dentro da lâmina própria.

Mieloma múltiplo Um tumor maligno das células B produtoras de anticorpos, que muitas vezes secreta Ig ou partes de moléculas de Ig. Os anticorpos monoclonais produzidos por mielomas múltiplos eram críticos no início das

análises bioquímicas da estrutura do anticorpo.

Multivalência Ver *Polivalência*.

Mycobacterium Um gênero de bactérias aeróbias, muitas espécies das quais podem sobreviver dentro de fagócitos e causar doenças. A principal defesa hospedeira contra micobactérias, como *Mycobacterium tuberculosis*, é a imunidade mediada por células.

Nucleotídios N O nome dado a nucleotídios aleatoriamente adicionados às junções entre os segmentos de gene V, D e J em genes de Ig ou TCR durante o desenvolvimento dos linfócitos. A adição de até 20 destes nucleotídios, mediada pela enzima terminal desoxirribonucleotidil transferase, contribui para a diversidade dos repertórios de anticorpos e TCR.

Linfócitos virgens Um linfócito B ou T maduro que não encontrou previamente um antígeno. Quando linfócitos virgens são estimulados por antígenos, eles se diferenciam em linfócitos efetores, como as células B secretoras de anticorpos ou células T auxiliares e CTL. Linfócitos virgens têm marcadores de superfície e padrões de recirculação que são distintos dos existentes em linfócitos previamente ativados. (“Virgem” também se refere a um indivíduo não imunizado.)

Anticorpos naturais Anticorpos IgM, em grande parte produzidos por células B-1, específicos para as bactérias que são comuns no ambiente e no trato gastrointestinal. Indivíduos normais contêm anticorpos naturais sem qualquer evidência de infecção, e esses anticorpos servem como um mecanismo de defesa pré-formado contra os microrganismos que conseguem penetrar as barreiras epiteliais. Alguns desses anticorpos reagem de forma cruzada com antígenos do grupo sanguíneo ABO e são responsáveis por reações transfusionais.

Células *natural killer* (NK) Um subconjunto de linfócitos derivados da medula óssea, diferentes de células B ou T, que funcionam na resposta imunológica inata para matar as células infectadas pelo microrganismo por mecanismos líticos diretos e pela secreção de IFN- γ . Células NK não expressam receptores de antígeno clonalmente distribuídos como receptores de Ig ou TCRs, e sua ativação é regulada por uma combinação de receptores de estimulação e inibição da superfície celular, o último reconhecendo moléculas do MHC próprio.

Células T *natural killer* (células NK-T) Um subconjunto numericamente pequeno de linfócitos que expressam receptores de células T e algumas moléculas de superfície características de células NK. Algumas células NK-T, chamadas NK-T invariantes (INK-T), expressam receptores de antígenos de células T $\alpha\beta$ com muito pouca diversidade, reconhecem antígenos lipídicos apresentados pelas moléculas CD1, e executam várias funções efetoras típicas de células T

auxiliares.

Seleção negativa O processo pelo qual os linfócitos em desenvolvimento que expressam receptores de antígeno autorreagentes são eliminados, contribuindo assim para a manutenção da autotolerância. A seleção negativa de desenvolvimento de linfócitos T (timócitos) é mais bem compreendida e envolve a ligação de alta avidéz de um timócito a moléculas do MHC próprio com peptídeos ligados em APC do timo, levando à morte apoptótica do timócito.

Receptor Fc neonatal (FcRn) Um receptor Fc específico de IgG que medeia o transporte de IgG materna através da placenta e do epitélio intestinal neonatal. O FcRn se assemelha a uma molécula do MHC classe I. A forma adulta desse receptor funciona para proteger anticorpos IgG do plasma de catabolismo.

Imunidade neonatal Imunidade passiva humoral às infecções em mamíferos nos primeiros meses de vida, antes do desenvolvimento completo do sistema imunológico. A imunidade neonatal é mediada por anticorpos produzidos pela mãe e transportados através da placenta para a circulação fetal antes do nascimento, ou por derivados de leite ingerido e transportados através do epitélio intestinal.

Neutrófilo Uma célula fagocítica caracterizada por um núcleo segmentado lobular e grânulos citoplasmáticos preenchidos com enzimas de degradação. PMN são o tipo mais abundante de leucócitos em circulação e são o principal tipo de célula mediadora da resposta inflamatória aguda a infecções bacterianas. Também chamado de leucócito polimorfonuclear (PMN).

Óxido nítrico Uma molécula biológica efetora com uma ampla gama de atividades, que nos macrófagos funciona como um potente agente microbicida para matar organismos ingeridos.

Óxido nítrico sintase (NOS) Um membro de uma família de enzimas que sintetizam o óxido nítrico de compostos vasoativos e microbicidas de l-arginina. Os macrófagos expressam uma forma induzível (iNOS) desta enzima na ativação por vários estímulos microbianos ou de citocinas.

Receptores similares a NOD (NLR) Uma família de proteínas citosólicas multidomínio que sentem as PAMP e DAMP citoplasmáticas e recrutam outras proteínas para formar complexos de sinalização que promovem a inflamação; NOD, domínio de oligomerização de nucleotídeo.

Fator nuclear κ B (NF- κ B) Uma família de fatores de transcrição composta de homodímeros ou heterodímeros de proteínas homólogas à proteína c-Rel. Proteínas NF- κ B são necessárias para a transcrição induzível de muitos genes importantes em ambas as respostas imunológicas, inatas e adquiridas.

Fator nuclear de células T ativadas (NFAT) Um fator de transcrição necessário para a expressão dos genes da IL2, IL4, TNF e de outras citocinas. Os quatro NFAT diferentes são codificados por genes separados; NFATp e NFATc são encontrados em células T. NFAT citoplasmático é ativado pela desfosforilação dependente de cálcio/calmodulina, mediada por calcineurina, que permite que o NFAT se transloque para o núcleo e se ligue a sequências de ligação de consenso nas regiões reguladoras de IL-2, IL-4, e outros genes de citocinas, geralmente em associação com outros fatores de transcrição como a AP-1.

Camundongo nu Uma linhagem de camundongos que carece de desenvolvimento do timo e, portanto, de linfócitos T e folículos pilosos. Camundongos nus têm sido usados experimentalmente para definir o papel dos linfócitos T na imunidade e doenças.

Antígenos oncofetais Proteínas expressas em altos níveis em certas células cancerosas e em tecidos (fetais) de desenvolvimento normal, mas não em tecidos de adultos. Anticorpos específicos para estas proteínas são frequentemente usados na identificação histopatológica de tumores ou para monitorar a progressão do crescimento do tumor em pacientes. CEA (CD66) e α -fetoproteína são dois antígenos oncofetais comumente expressos por alguns carcinomas.

Opsonina Uma macromolécula que se anexa à superfície de um microrganismo e pode ser reconhecida por receptores de superfície de neutrófilos e macrófagos e que aumenta a eficiência da fagocitose do microrganismo. As opsoninas incluem anticorpos IgG, que são reconhecidos pelo receptor Fc γ em fagócitos, e fragmentos de proteínas do complemento, que são reconhecidos por CR1 (CD35) e pela integrina Mac-1 de leucócito.

Opsonização O processo de anexação de opsoninas, como IgG ou fragmentos de complemento, às superfícies microbianas para atingir os microrganismos para a fagocitose.

Tolerância oral A supressão de respostas imunes humorais sistêmicas e mediadas por células a um antígeno após a administração oral daquele antígeno, como resultado de anergia de células T antígeno-específicas ou da produção de citocinas imunossupressoras (p. ex., TGF- β). A tolerância oral é um possível mecanismo para a prevenção de respostas imunes a antígenos alimentares e bactérias que normalmente residem como comensais no lúmen intestinal.

Nucleotídeos P Sequências curtas invertidas e repetidas de nucleotídeos nas junções VDJ de genes rearranjados de Ig e TCR que são gerados por clivagem assimétrica mediada por RAG-1 e RAG-2 de intermediários de grampos de DNA durante os eventos de recombinação somática. Os nucleotídeos P contribuem para a diversidade juncional de receptores de antígeno.

Fator parácrino Uma molécula que age sobre as células na proximidade da célula que produz o fator. A maioria das citocinas age de forma parácrina.

Imunidade passiva A forma de imunidade a um antígeno que se estabelece em um indivíduo por transferência de anticorpos ou linfócitos de um outro indivíduo que é imune a esse antígeno. O receptor de tal transferência pode tornar-se imune àquele antígeno em particular sem nunca ter sido exposto ou ter apresentado uma resposta a ele. Um exemplo de imunidade passiva é a transferência de soros humanos contendo anticorpos específicos para certas toxinas microbianas ou veneno de cobra para um indivíduo previamente não imunizado.

Padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) Estruturas produzidas por microrganismos, mas não por células de mamíferos (hospedeiras), que são reconhecidas por e estimulam o sistema imune inato. Exemplos incluem o lipopolissacarídeo bacteriano e o RNA viral de fita dupla.

Patogenicidade A capacidade de um microrganismo de causar doença. Vários mecanismos podem contribuir para a patogenicidade, incluindo a produção de toxinas, estimulação das respostas inflamatórias do hospedeiro, e perturbação do metabolismo da célula hospedeira.

Receptores de reconhecimento de padrões Receptores de sinalização do sistema imune inato que reconhecem PAMP e DAMP e, assim, ativam a resposta imune inata. Exemplos incluem receptores semelhantes a Toll (TLR) e receptores semelhantes a NOD (NLR).

Pentraxinas Uma família de proteínas plasmáticas que contém cinco subunidades globulares idênticas; inclui o reagente de fase aguda da proteína C-reativa

Fenda de ligação do peptídeo A porção de uma molécula de MHC que liga os peptídeos para apresentação às células T. A fenda é composta por hélices α emparelhadas descansando sobre um piso composto por uma folha β -pregueada de oito fitas. Os resíduos polimórficos, que correspondem aos aminoácidos que variam entre os diversos alelos do MHC, estão localizados nessa fenda e próximos a ela.

Perforina Uma proteína que é homóloga à proteína C9 do complemento e está presente nos grânulos de CTL e células NK. Quando a perforina é liberada dos grânulos de células CTL e NK ativadas, promove a entrada de granzimas na célula-alvo, levando à morte apoptótica da célula.

Bainha linfoide periarteriolar (PALS) Um manguito de linfócitos ao redor de pequenas arteríolas no baço, adjacente aos folículos linfoides. Uma PALS contém principalmente linfócitos T, cerca de dois terços dos quais são $CD4^+$ e um terço, $CD8^+$. Em respostas imunes humorais aos antígenos de proteína, os linfócitos B são ativados na interface entre a PALS e os folículos e depois

migram para os folículos para formar centros germinativos.

Órgãos e tecidos linfoides periféricos Coleções organizadas de linfócitos e células acessórias, incluindo o baço, linfonodos, e tecidos linfoides associados à mucosa, em que respostas imunes adaptativas são iniciadas; também chamados órgãos linfoides secundários.

Tolerância periférica Não responsividade a antígenos próprios que estão presentes em tecidos periféricos e geralmente não estão nos órgãos linfoides geradores. A tolerância periférica é induzida pelo reconhecimento de antígenos sem níveis adequados dos coestimuladores necessários para a ativação de linfócitos ou pela estimulação persistente e repetida por esses antígenos próprios.

Placas de Peyer Tecido linfoide organizado na lâmina própria do intestino delgado onde as respostas imunes aos antígenos ingeridos podem ser iniciadas. Placas de Peyer são compostas principalmente de células B, com números menores de células T e células acessórias, todas organizadas em folículos semelhantes aos encontrados nos linfonodos, muitas vezes com centros germinativos.

Fagocitose O processo pelo qual determinadas células do sistema imune inato, incluindo macrófagos e neutrófilos, englobam partículas grandes ($>0,5\ \mu\text{m}$ em diâmetro) como microrganismos intactos. A célula envolve a partícula com extensões de sua membrana plasmática por um processo dependente de energia e do citoesqueleto; este processo resulta na formação de uma vesícula intracelular denominada fagossomo, que contém a partícula ingerida.

Fagossomo Uma vesícula intracelular ligada à membrana que contém microrganismos ou material particulado do ambiente extracelular. Fagossomos são formados durante a fagocitose e se fundem com outras estruturas vesiculares, como os lisossomos para formar fagolisossomos, levando à degradação enzimática do material ingerido.

Fosfatase (proteína fosfatase) Uma enzima que remove grupos de fosfato das cadeias laterais de certos resíduos de aminoácidos das proteínas. Proteínas fosfatases em linfócitos, como CD45 ou calcineurina, regulam a atividade de várias moléculas de transdução de sinal e fatores de transcrição. Algumas proteínas fosfatases podem ser específicas para resíduos de fosfotirosina e outras para resíduos fosfoserina e fosfotreonina.

Fosfolipase $C\gamma$ (PLC γ) Uma enzima que catalisa a hidrólise do fosfolipídio PIP-2 da membrana plasmática para gerar duas moléculas de sinalização, IP-3 e DAG. PLC γ se torna ativada em linfócitos por antígenos ligados ao receptor de antígeno.

Fito-hemaglutinina (PHA) Uma proteína de ligação de carboidrato, ou lectina,

produzida por plantas que fazem ligações cruzadas de moléculas de superfície de células T humanas, incluindo o receptor de células T, portanto induzindo a ativação policlonal e aglutinação de células T. PHA é frequentemente usada em imunologia experimental para estudar a ativação de células T. Na medicina clínica, a PHA é usada para avaliar se as células T de um paciente são funcionais ou para induzir a mitose de células T com o propósito de gerar dados cariotípicos.

Células plasmáticas (plasmócitos) Um linfócito B terminalmente diferenciado, secretor de anticorpos com uma aparência histológica característica, incluindo uma forma oval, núcleo excêntrico e halo perinuclear.

Plasmoblastos Células secretoras de anticorpos circulantes que podem ser precursoras das células plasmáticas que residem na medula óssea e outros tecidos.

Ativadores policlonais Agentes que são capazes de ativar muitos clones de linfócitos, independentemente da sua especificidade de antígeno. Exemplos de ativadores policlonais incluem anticorpos anti-IgM para células B e anticorpos anti-CD3, superantígenos bacterianos e PHA para células T.

Receptor poli-Ig Um receptor Fc expresso por células epiteliais da mucosa que medeiam o transporte de IgA e IgM através das células epiteliais para o lúmen intestinal.

Reação em cadeia da polimerase (PCR) Um método rápido de copiar e amplificar sequências específicas de DNA até cerca de 1 kb de comprimento, que é amplamente utilizado como uma técnica preparativa e analítica em todos os ramos da biologia molecular. O método baseia-se no uso de iniciadores oligonucleotídeos curtos complementares às sequências nas extremidades do DNA a ser amplificado e envolve ciclos repetitivos de fusão, têmpera e síntese de DNA.

Polimorfismo A existência de duas ou mais formas alternativas, ou variantes, de um gene presentes em frequências estáveis em uma população. Cada variante comum de um gene polimórfico é chamada de alelo e um indivíduo pode carregar dois alelos diferentes de um gene, cada um herdado de um dos pais. Os genes do MHC são os genes mais polimórficos do genoma de mamíferos.

Leucócitos polimorfonucleares (PMN) Ver [Neutrófilos](#).

Polivalência A presença de múltiplas cópias idênticas de um epítipo de uma única molécula de antígeno, superfície da célula ou partícula. Antígenos polivalentes, como polissacarídeos capsulares bacterianos, muitas vezes são capazes de ativar linfócitos B independentes de células T auxiliares. Usada como sinônimo de *multivalência*.

Seleção positiva O processo pelo qual células T em desenvolvimento no timo

(timócitos), cujos TCR se ligam a moléculas do MHC próprio, são resgatadas da morte celular programada, enquanto timócitos cujos receptores não reconhecem moléculas do MHC próprio morrem por falta de reconhecimento. A seleção positiva garante que as células T maduras são restritas por MHC próprio e que as células T CD8⁺ são específicas para complexos de peptídeos com moléculas do MHC classe I e células T CD4⁺ para complexos de peptídeos com moléculas do MHC classe II.

Célula pré-B Uma célula B em desenvolvimento presente apenas em tecidos hematopoiéticos que está em um estágio de amadurecimento caracterizado pela expressão de cadeias pesadas μ de Ig citoplasmática e cadeias leves substitutas, mas não em cadeias leves de Ig. Receptores de célula pré-B compostos de cadeias μ e cadeias leves substitutas emitem sinais que estimulam ainda mais a maturação da célula pré-B em uma célula B imatura.

Receptor de célula pré-B Um receptor expresso em no desenvolvimento de linfócitos B no estágio de célula pré-B que é composto de uma cadeia pesada μ de Ig e uma cadeia leve substituta invariante. A cadeia leve substituta é composta de duas proteínas, incluindo a proteína $\lambda 5$, que é homóloga ao domínio C da cadeia leve λ , e a proteína V pré-B, que é homóloga a um domínio V. O receptor de célula pré-B se associa às proteínas de transdução de sinal $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ para formar o complexo receptor de célula pré-B. Receptores de célula pré-B são necessários para estimular a proliferação e maturação contínua da célula B em desenvolvimento. Não se sabe se o receptor de células pré-B liga um ligante específico.

Célula pré-T Um linfócito T em desenvolvimento no timo, no estágio de maturação caracterizado pela expressão da cadeia β do TCR, mas não da cadeia α ou CD4 ou CD8. Em células pré-T, a cadeia β do TCR é encontrada na superfície celular como parte do receptor de células pré-T.

Receptor de célula pré-T Um receptor expresso na superfície das células pré-T composto da cadeia β do TCR e uma proteína invariante pré-T α . Este receptor se associa com moléculas CD3 e ζ para formar o complexo receptor de células pré-T. A função deste complexo é semelhante à do receptor de células pré-B no desenvolvimento de células B, ou seja, a entrega de sinais que estimulam a proliferação, rearranjos do gene do receptor de antígeno, e outros eventos de maturação. Não se sabe se o receptor de células pré-T liga um ligante específico.

Pré-T α Uma proteína transmembrana invariante com um único domínio extracelular semelhante à Ig que se associa com a cadeia β do TCR em células pré-T para formar o receptor de células pré-T.

Resposta imune primária Uma resposta imune adaptativa que ocorre após a primeira exposição de um indivíduo a um antígeno estranho. Respostas

primárias são caracterizadas por uma cinética relativamente lenta e uma magnitude pequena em comparação com as respostas depois de uma segunda exposição ou exposição subsequente.

Imunodeficiência primária Ver *Imunodeficiência congênita*.

Célula pró-B Uma célula B em desenvolvimento na medula óssea que é a primeira célula comprometida com a linhagem de linfócitos B. Células pró-B não produzem Ig, mas podem ser distinguidas de outras células imaturas pela expressão de moléculas de superfície restritas à linhagem B, como CD19 e CD10.

Célula pró-T Uma célula T em desenvolvimento no córtex do timo, que é recém-chegada da medula óssea e não expressa TCR, CD3, cadeias ζ ou moléculas CD4 ou CD8. Células pró-T também são chamadas de timócitos duplo-negativos.

Células profissionais apresentadoras de antígenos (APC profissionais) Um termo algumas vezes usado para se referir a APC que ativam linfócitos T; inclui as células dendríticas, fagócitos mononucleares e linfócitos B, os quais são capazes de expressar moléculas do MHC classe II e coestimuladores. As APC profissionais mais importantes para a iniciação de respostas primárias de células T são as células dendríticas.

Morte celular programada Uma via de morte celular por apoptose que ocorre nos linfócitos privados de estímulos de sobrevivência necessários, como fatores de crescimento ou coestimuladores. Morte celular programada é causada pela liberação de citocromo *c* mitocondrial no citoplasma, ativação da caspase-9, e início da via apoptótica.

Promotor Uma sequência de DNA imediatamente a 5' para o local de início da transcrição de um gene onde as proteínas que iniciam a transcrição se ligam. O termo promotor é frequentemente utilizado para designar toda a região regulatória de 5' de um gene, incluindo melhoradores, que são sequências adicionais que ligam fatores de transcrição e interagem com o complexo de transcrição basal para aumentar a taxa de iniciação da transcrição. Outros melhoradores podem estar localizados a uma distância significativa do promotor, a 5' do gene, em íntrons, ou a 3' do gene.

Prostaglandinas Uma classe de mediadores inflamatórios lipídicos derivados do ácido araquidônico em vários tipos celulares através da via ciclo-oxigenase, que têm atividades vasodilatadoras, broncoconstritoras e quimiotáticas. As prostaglandinas produzidas por mastócitos são importantes mediadores de reações alérgicas.

Proteassoma Um grande complexo enzimático multiproteico com ampla gama de atividade proteolítica, encontrado no citoplasma da maioria das células, e que

gera, a partir de proteínas citosólicas, os peptídeos que se ligam a moléculas do MHC classe I. Proteínas são direcionadas para degradação proteassômica por ligação covalente de moléculas de ubiquitina.

Proteína cinase C (PKC) Qualquer uma das várias isoformas de uma enzima que medeia a fosforilação de resíduos de serina e treonina em muitos substratos de proteínas diferentes e, assim, serve para propagar várias vias de transdução de sinal que levam à ativação do fator de transcrição. Em linfócitos T e B, PKC é ativada por DAG, que é gerada em resposta à ligação do receptor de antígeno.

Proteínas tirosinas cinases (PTK) Enzimas que medeiam a fosforilação de resíduos de tirosina em proteínas e, assim, promovem as interações proteína-proteína dependentes de fosfotirosina. PTK estão envolvidas em inúmeras vias de sinalização de transdução em células do sistema imunológico.

Protozoários Organismos unicelulares eucarióticos, muitos dos quais são parasitas humanos e causam doenças. Exemplos de protozoários patogênicos incluem *Entamoeba histolytica*, que causa a disenteria amebiana; *Plasmodium*, causador da malária; e *Leishmania*, causador da leishmaniose. Os protozoários estimulam ambas as respostas imunes, inata e adaptativa. Tem sido difícil desenvolver vacinas eficazes contra muitos destes organismos.

Provírus Uma cópia do DNA do genoma de um retrovírus que está integrado no genoma da célula hospedeira e da qual os genes virais são transcritos e o genoma viral é reproduzido. O provírus HIV pode permanecer inativo por longos períodos e, portanto, representa uma forma latente da infecção pelo HIV que não é acessível à defesa imunológica.

Vacina de antígeno purificado (subunidade) Vacina composta por antígenos purificados ou subunidades de microrganismos. Exemplos deste tipo de vacina incluem toxoides da difteria e do tétano, vacinas polissacarídicas contra pneumococo e *Haemophilus influenzae*, e as vacinas polipeptídicas purificadas contra a hepatite B e o vírus influenza. As vacinas de antígeno purificado podem estimular respostas de anticorpos e células T auxiliares, mas normalmente não geram respostas de CTL.

Bactérias piogênicas Bactérias, como estafilococos e estreptococos gram-positivos, que induzem a resposta inflamatória rica em leucócitos polimorfonucleares (dando origem ao pus). Respostas de anticorpos a estas bactérias aumentam consideravelmente a eficácia de mecanismos efetores imunológicos inatos para eliminar as infecções.

Rac Uma pequena proteína de ligação ao nucleotídeo guanina, ativada pelo fator de troca GDP-GTP Vav durante os eventos iniciais da ativação de células T. GTP·Rac desencadeia uma cascata de três etapas da proteína cinase que culmina na ativação da proteína cinase ativada por estresse (SAP), cinase c-Jun N-terminal (JNK), e p38 cinase, que são semelhantes às MAP cinases.

Radioimunoensaio Um método imunológico altamente sensível e específico para quantificar a concentração de um antígeno em uma solução que depende de um anticorpo marcado radioativamente específico para o antígeno. Normalmente, dois anticorpos específicos para o antígeno são usados. O primeiro anticorpo não é marcado, mas ligado a um suporte sólido, onde se liga e imobiliza o antígeno cuja concentração está sendo determinada. A quantidade do segundo anticorpo marcado que se liga ao antígeno imobilizado, conforme determinado por detectores de decaimento radioativo, é proporcional à concentração de antígeno na solução teste.

Rapamicina Uma droga imunossupressora (também chamada de sirolimus) usada clinicamente para evitar a rejeição do enxerto. A rapamicina inibe a ativação de uma proteína chamada alvo molecular da rapamicina (mTOR), que é uma molécula-chave de sinalização em uma variedade de vias metabólicas e de crescimento celular, incluindo a via necessária para a proliferação de células T mediada pela interleucina-2.

Ras Um membro de uma família de proteínas de ligação de nucleotídeo guanina 21 kD com a atividade GTPase intrínseca, que estão envolvidas em muitas vias de transdução de sinal diferentes em diversos tipos de células. Genes *RAS* mutados estão associados à transformação neoplásica. Na ativação de células T, a Ras é recrutada para a membrana plasmática por proteínas adaptadoras tirosina-fosforiladas, onde é ativada por fatores de troca GDP-GTP. GTP-Ras então inicia a cascata de MAP cinase, que leva à expressão do gene *FOS* e montagem do fator de transcrição AP-1.

Espécies reativas de oxigênio (ROS) Metabólitos altamente reativos de oxigênio, incluindo o ânion superóxido, o radical hidroxila e o peróxido de hidrogênio, que são produzidos por fagócitos ativados. Espécies reativas de oxigênio são usadas pelo fagócitos para formar oxi-haletos que danificam bactérias ingeridas. Também podem ser liberados a partir das células e promover respostas inflamatórias ou causar dano tecidual.

Reagina Anticorpo IgE que medeia uma reação de hipersensibilidade imediata.

Edição de receptores Um processo pelo qual algumas células B imaturas que reconhecem antígenos próprios na medula óssea podem ser induzidas a mudar suas especificidades de Ig. A edição de receptores envolve a reativação dos genes *RAG*, recombinações adicionais da cadeia leve VJ, e produção de nova cadeia leve de Ig, que permite que a célula expresse um receptor diferente de Ig que não seja autorreativo.

Genes de ativação de recombinação 1 e 2 (*RAG1* e *RAG2*) Os genes que codificam proteínas RAG-1 e RAG-2, que compõem a recombinase V(D)J e se expressam no desenvolvimento de células B e T. Proteínas RAG se ligam a sequências de sinais de recombinação e são críticas para eventos de recombinação de DNA

que formam genes funcionais de Ig e TCR. Portanto, as proteínas RAG são necessárias para a expressão de receptores de antígeno e para a maturação de linfócitos B e T.

Sequências de sinais de recombinação Sequências específicas de DNA encontradas adjacentes aos segmentos V, D e J nos *loci* do receptor de antígeno e reconhecidas pelo complexo RAG-1/RAG-2 durante a recombinação VDJ. As sequências de reconhecimento consistem em um trecho altamente conservado de sete nucleotídeos, chamado de heptâmero, localizado adjacente à sequência de codificação V, D ou J, seguido por um espaçador de exatamente 12 ou 23 nucleotídeos não conservados e um trecho altamente conservado de nove nucleotídeos, chamado de nonâmero.

Polpa vermelha Um compartimento anatômico e funcional do baço composto de sinusoides vasculares; espalhados entre eles há um grande número de eritrócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos esparsos e plasmócitos. Os macrófagos de polpa vermelha retiram microrganismos, outras partículas estranhas e hemácias lesadas do sangue.

Células T reguladoras Uma população de células T que regula a ativação de outras células T e é necessária para manter a tolerância periférica para antígenos próprios. A maioria das células T reguladoras é CD4⁺ e constitutivamente expressa CD25, a cadeia α do receptor IL-2, e o fator de transcrição FoxP3.

Explosão respiratória O processo pelo qual os intermediários reativos de oxigênio, como ânion superóxido, radical hidroxila e peróxido de hidrogênio são produzidos em macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. A explosão respiratória é mediada pela enzima fagócito oxidase e é geralmente desencadeada por mediadores inflamatórios, como LTB₄, PAF e TNF, ou por produtos bacterianos, como peptídeos N-formilmetionil.

Transcriptase reversa Uma enzima codificada pelo retrovírus, como o HIV, que sintetiza uma cópia de DNA do genoma viral a partir do modelo genômico RNA. A transcriptase reversa purificada é amplamente utilizada em pesquisa de biologia molecular para fins de clonagem de DNA complementares codificando um gene de interesse de RNA mensageiro. Inibidores da transcriptase reversa são usados como medicamentos para tratar a infecção por HIV-1.

Antígenos do grupo sanguíneo Rh Um complexo sistema de aloantígenos proteicos expressos nas membranas das hemácias que são a causa de reações transfusionais e doenças hemolíticas em recém-nascidos. O antígeno Rh clinicamente mais importante é chamado D.

Artrite reumatoide Uma doença autoimune caracterizada principalmente por lesão inflamatória das articulações e, por vezes, inflamação dos vasos

sanguíneos, pulmões e outros tecidos. Células T CD4⁺, linfócitos B ativados e plasmócitos são encontradas no revestimento (sinóvia) inflamado da articulação, e inúmeras citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 e TNF, estão presentes no fluido sinovial (articulação).

Receptores semelhantes a RIG (RLR) Receptores citosólicos do sistema imune inato que reconhecem RNA viral e induzem a produção de interferons tipo I. Os dois RLRs mais bem caracterizados são RIG-I (gene I induzível de ácido retinoico) e MDA5 (gene 5 associado à diferenciação de melanoma).

ROR γ T (receptor órfão relacionado com retinoide γ T) Um fator de transcrição expresso e necessário para a diferenciação de células T_H17 e células indutoras do tecido linfóide (LTi).

Receptores varredores (*scavenger*) Uma família de receptores da superfície celular expressos em macrófagos, originalmente definidos como receptores que medeiam a endocitose de partículas de lipoproteína de baixa densidade oxidadas ou acetiladas, mas que também se ligam e medeiam a fagocitose de uma variedade de microrganismos.

Camundongo SCID Uma linhagem de camundongo na qual as células B e T estão ausentes por causa de um bloqueio precoce da maturação dos precursores da medula óssea. Camundongos SCID carregam uma mutação em um componente da enzima proteína cinase dependente de DNA, necessária para a reparação da quebra de DNA de fita dupla. A deficiência desta enzima resulta na junção anormal de segmentos de gene de Ig e TCR durante a recombinação e, portanto, a não expressão de receptores de antígeno.

Rejeição secundária Rejeição do aloenxerto em um indivíduo que tenha sido previamente sensibilizado para os aloantígenos do doador de tecidos por ter recebido outro enxerto ou transfusão daquele doador. Em contraste com a rejeição primária, que ocorre em um indivíduo que não tenha sido previamente sensibilizado para os aloantígenos do doador, a rejeição secundária é rápida e ocorre em 3 a 7 dias como resultado da memória imunológica.

Resposta imune secundária Uma resposta imune adaptativa que ocorre na segunda exposição a um antígeno. Uma resposta secundária é caracterizada por uma cinética mais rápida e de maior magnitude em relação à resposta imunológica primária, que ocorre na primeira exposição.

Imunodeficiência secundária Ver *Imunodeficiência adquirida*.

Componente secretor A parte proteoliticamente clivada do domínio extracelular do receptor poli-Ig que permanece ligada a uma molécula de IgA nas secreções mucosas.

Selectina Qualquer uma das três proteínas separadas mas intimamente

relacionadas de ligação de carboidratos que medeiam a adesão de leucócitos às células endoteliais. Cada uma das moléculas de selectina é uma glicoproteína transmembrana de cadeia única com uma estrutura modular semelhante, incluindo um domínio de lectina dependente de cálcio extracelular. As selectinas incluem L-selectina (CD62L), expressa em leucócitos; P-selectina (CD62P), expressa em plaquetas e endotélio ativado, e E-selectina (CD62E), expressa no endotélio ativado.

Deficiência seletiva de imunoglobulina Imunodeficiências caracterizadas pela falta de apenas uma ou algumas classes ou subclasses de Ig. A deficiência de IgA é a deficiência seletiva mais comum de Ig, seguida pelas deficiências de IgG3 e IgG2. Pacientes com esses distúrbios podem estar em maior risco de infecções bacterianas, mas muitos são normais.

Restrição de MHC próprio A limitação (ou restrição) de células T em reconhecer antígenos apresentados por moléculas do MHC que a célula T encontrou durante a maturação no timo (e, portanto, vê como antígenos próprios).

Autotolerância Não responsividade do sistema imune adaptativo para antígenos próprios, em grande parte como resultado da inativação ou morte de linfócitos autorreativos induzida pela exposição a esses antígenos. A autotolerância é uma característica importante do sistema imunológico normal, e a falha da autotolerância leva a doenças autoimunes.

Choque séptico Uma complicação grave das infecções bacterianas que se disseminaram para a corrente sanguínea (seps), e é caracterizada pelo colapso vascular, coagulação intravascular disseminada e distúrbios metabólicos. Esta síndrome é devida aos efeitos dos componentes da parede celular das bactérias, como LPS ou peptidoglicano, que se ligam aos TLR em vários tipos celulares e induzem a expressão de citocinas inflamatórias, incluindo TNF e IL-12.

Seroconversão A produção de anticorpos detectáveis no soro específico para um microrganismo durante o curso de uma infecção ou em resposta à imunização.

Sorologia O estudo dos anticorpos do sangue (soro) e suas reações com antígenos. O termo sorologia é usado frequentemente para se referir ao diagnóstico de doenças infecciosas através da detecção de anticorpos específicos de micróbios no soro.

Sorotipo Um subgrupo antigenicamente distinto de uma espécie de um organismo infeccioso que se distingue de outros subgrupos por testes sorológicos (*i.e.*, anticorpos séricos). A resposta imune humoral para um sorotipo de microrganismos (p. ex., o vírus da gripe) pode não proteger contra outro sorotipo.

Soro O líquido livre de células que permanece quando o sangue ou plasma forma

um coágulo. Os anticorpos do sangue são encontrados na fração de soro.

Amiloide A sérica (SAA) Uma proteína de fase aguda cuja concentração sérica aumenta significativamente no início da infecção e inflamação, principalmente por causa da síntese induzida de IL-1 e TNF pelo fígado. SAA ativa a quimiotaxia de leucócitos, fagocitose e adesão às células endoteliais.

Doença do soro Uma doença causada pela injeção de grandes doses de um antígeno proteico no sangue e caracterizada pela deposição de complexos antígeno-anticorpo (imunológicos) nas paredes dos vasos sanguíneos, especialmente nos rins e articulações. A deposição de complexos imunológicos leva à fixação de complemento e ao recrutamento de leucócitos e, posteriormente, à glomerulonefrite e artrite. A doença do soro foi originalmente descrita como um distúrbio que ocorria em pacientes que receberam injeções de soro contendo anticorpos antitoxina para prevenir a difteria.

Imunodeficiência combinada grave (SCID) Doenças de imunodeficiência em que os linfócitos B e T não se desenvolvem ou não funcionam corretamente, e, portanto, tanto a imunidade humoral quanto a imunidade mediada por células são prejudicadas. As crianças com SCID costumam ter infecções durante seu primeiro ano de vida, e sucumbem a estas infecções, a menos que a imunodeficiência seja tratada. A SCID tem várias causas genéticas diferentes.

Reação de Shwartzman Um modelo experimental dos efeitos patológicos do LPS bacteriano e TNF em que duas injeções intravenosas de LPS são administradas a um coelho no intervalo de 24 horas. Após a segunda injeção, o coelho sofre coagulação intravascular disseminada e obstrução dos pequenos vasos sanguíneos por neutrófilos e plaquetas.

Transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) Um membro de uma família de proteínas que funciona como moléculas de sinalização e fatores de transcrição em resposta à ligação de citocinas a receptores de citocinas tipo I e tipo II. STAT estão presentes como monômeros inativos no citoplasma das células e são recrutados para as caudas citoplasmáticas dos receptores de citocinas em ligação cruzada, onde são tirosina-fosforilados por JAK. As proteínas STAT fosforiladas dimerizam e passam para o núcleo, onde se ligam a sequências específicas nas regiões promotoras de vários genes e estimulam sua transcrição. STAT diferentes são ativados por citocinas diferentes.

Timócito único positivo Um precursor de células T amadurecendo no timo que expressa moléculas CD4 ou CD8, mas não ambas. Timócitos únicos positivos são encontrados principalmente na medula e amadureceram da fase duplo-positiva, durante a qual os timócitos expressam tanto moléculas CD4 quanto CD8. Também chamada de célula T única positiva.

Varíola Doença causada pelo vírus da varíola. A varíola foi a primeira doença

infecciosa que pode ser prevenida pela vacinação e a primeira doença a ser totalmente erradicada por um programa de vacinação em todo o mundo.

Hipermutação somática Mutações pontuais de alta frequência em cadeias pesadas e leves de Ig que ocorrem nas células B de centro germinativo. Mutações que resultam no aumento da afinidade de anticorpos para o antígeno dão uma vantagem de sobrevivência seletiva para as células B produzindo anticorpos e levam à maturação de afinidade de uma resposta imune humoral.

Recombinação somática O processo de recombinação de DNA pelo qual os genes funcionais que codificam as regiões variáveis de receptores de antígeno são formados durante o desenvolvimento dos linfócitos. Um conjunto relativamente limitado de sequências de DNA herdadas ou germinadas que são inicialmente separadas uma da outra é reunido pela exclusão enzimática de sequências de intervenção e religação. Este processo ocorre apenas no desenvolvimento de linfócitos B ou T. Também é chamado de rearranjo somático.

Especificidade Uma característica importante do sistema imune adaptativo, ou seja, que as respostas imunes são dirigidas e capazes de distinguir entre antígenos distintos ou pequenas partes de antígenos macromoleculares. Esta especificidade fina é atribuída a receptores de antígenos de linfócitos que podem se ligar a uma molécula, mas não a outra, mesmo que esteja intimamente relacionada.

Baço Um órgão linfoide secundário no quadrante superior esquerdo do abdome. O baço é o principal local de respostas imunológicas adaptativas a antígenos provenientes do sangue. A polpa vermelha do baço é composta de sinusoides vasculares cheios de sangue, revestidos por fagócitos ativos que ingerem antígenos opsonizados e células vermelhas danificadas do sangue. A polpa branca do baço contém linfócitos e folículos linfoides onde as células B são ativadas.

Domínios de homologia de Src Estruturas de domínio tridimensional presentes em muitas proteínas de sinalização, que permitem interações específicas não covalentes com outras proteínas. Várias proteínas envolvidas nos primeiros eventos de sinalização em linfócitos T e B interagem umas com as outras através de domínios SH2 e SH3.

Célula-tronco Uma célula indiferenciada que se divide continuamente e dá origem a células-tronco adicionais e a células de várias linhagens diferentes. Por exemplo, todas as células sanguíneas surgem de uma célula-tronco hematopoética em comum.

Superantígenos Proteínas que se ligam e ativam todas as células T em um indivíduo que expressa um conjunto particular ou família de genes V_{β} TCR.

Superantígenos são apresentados às células T ligando-se a regiões não polimórficas de moléculas do MHC classe II em APC, e interagem com regiões conservadas de domínios TCR V_β . Várias enterotoxinas estafilocócicas são superantígenos. Sua importância está na capacidade de ativar muitas células T, o que resulta em grandes quantidades de produção de citocinas e uma síndrome clínica semelhante ao choque séptico.

Células T supressoras Células T que bloqueiam a ativação e função de outros linfócitos T. Tem sido difícil identificar claramente as células T supressoras, e o termo não é amplamente utilizado no momento. As células T mais bem definidas que funcionam para controlar as respostas imunológicas são as células T reguladoras.

Cadeia leve substituta Um complexo de duas proteínas não variáveis que se associam com cadeias pesadas μ de Ig nas células pré-B para formar o receptor de célula pré-B. As duas proteínas de cadeia leve substituta incluem a proteína V pré-B, homóloga ao domínio V de cadeia leve, e $\lambda 5$, covalentemente anexada à cadeia pesada μ por uma ligação de dissulfeto.

Recombinação de mudança O mecanismo molecular subjacente à mudança do isótipo de Ig em que um segmento de gene VDJ rearranjado em uma célula B produtora de anticorpos se recombina com um gene C abaixo e o gene ou genes C interventores são suprimidos. Eventos de recombinação de DNA na recombinação de mudança são desencadeados por CD40 e citocinas e envolvem sequências de nucleotídeos chamadas de **regiões de mudança** localizadas nos íntrons na extremidade 5' de cada *locus* C_H .

Syk Uma tirosina cinase de proteína citoplasmática, semelhante ao ZAP-70 nas células T, que é crítica para os estágios iniciais de sinalização na ativação de células B induzida por antígenos. Syk se liga às tirosinas fosforiladas nas caudas citoplasmáticas das cadeias $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ do complexo BCR e por sua vez fosforila proteínas adaptadoras que recrutam outros componentes da cascata de sinalização.

Singeneico Geneticamente idêntico. Todos os animais de uma linhagem pura e gêmeos monozigóticos são singeneicos.

Enxerto singeneico Um enxerto de um doador que é geneticamente idêntico ao receptor. Enxertos singeneicos não são rejeitados.

Vacina sintética Vacinas compostas de antígenos derivados de DNA recombinante. Vacinas sintéticas para o vírus da hepatite B e vírus herpes simples estão agora em uso.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) Uma doença sistêmica autoimune crônica que afeta predominantemente mulheres e é caracterizada por erupções cutâneas, artrite, glomerulonefrite, anemia hemolítica, trombocitopenia e envolvimento

do sistema nervoso central. Muitos autoanticorpos diferentes são encontrados em pacientes com LES, particularmente anticorpos anti-DNA. Muitas das manifestações do LES são devido à formação de complexos imunes compostos de autoanticorpos e seus antígenos específicos, com deposição desses complexos em pequenos vasos sanguíneos em vários tecidos. O mecanismo subjacente para a quebra da autotolerância no LES ainda não é compreendido.

Tacrolimo Uma droga imunossupressora (também chamada de FK506) usada para evitar a rejeição do aloenxerto, que funciona através do bloqueio da transcrição de genes de citocinas de células T, semelhante à ciclosporina. O tacrolimo se liga a uma proteína citosólica chamada de proteína de ligação de FK506, e o complexo resultante se liga à calcineurina, inibindo a ativação e translocação nuclear do fator de transcrição NFAT.

Receptor da célula T O receptor de antígeno clonalmente distribuído em linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ que reconhece complexos de peptídeos estranhos ligados a moléculas do MHC próprio na superfície das APC. A forma mais comum de TCR é composta por um heterodímero de duas cadeias polipeptídicas transmembranas ligadas por dissulfeto, chamadas de α e β , cada uma contendo um domínio N-terminal variável (V) semelhante a Ig, um domínio constante (C) semelhante a Ig, uma região transmembrana hidrofóbica e uma pequena região citoplasmática. (Outro tipo menos comum de TCR, composto de cadeias γ e δ , é encontrado em um pequeno subconjunto de células T e reconhece diferentes formas de antígeno).

Camundongo transgênico de receptor de célula T (TCR) Um camundongo em uma linhagem geneticamente modificada que expressa genes α e β de TCR transgenicamente codificados e funcionais que codificam um TCR de uma especificidade única definida. Devido à exclusão alélica de genes de TCR endógenos, a maioria ou todas as células T em um camundongo transgênico de TCR têm a mesma especificidade de antígeno, uma propriedade útil para vários fins de pesquisa.

Células T auxiliares foliculares (T_{FH}) Um subconjunto heterogêneo de células T $CD4^+$ auxiliares presentes dentro dos folículos linfoides, que são fundamentais para fornecer sinais para as células B na reação do centro germinativo. As células T_{FH} expressam CXCR5, ICOS, IL-21 e Bcl-6.

Linfócito T O componente-chave das respostas imunes mediadas por células no sistema imune adaptativo. Linfócitos T amadurecem no timo, circulam no sangue, preenchem tecidos linfoides secundários, e são recrutados para locais periféricos de exposição ao antígeno. Expressam receptores de antígeno (TCR) que reconhecem fragmentos de peptídeos de proteínas estranhas ligados a moléculas do MHC próprio. Subconjuntos funcionais de linfócitos T incluem células T $CD4^+$ auxiliares e $CD8^+$ CTL.

T-bet Um fator de transcrição da família de T-box que promove a diferenciação das células T_H1 de células T virgens.

Antígeno T-dependente Um antígeno que requer tanto células B quanto células T auxiliares para estimular uma resposta de anticorpos. Antígenos T-dependentes são antígenos de proteína que contêm alguns epítomos reconhecidos por células T e outros epítomos reconhecidos por células B. Células T auxiliares produzem citocinas e moléculas de superfície que estimulam o crescimento e diferenciação de células B em células secretoras de anticorpos. Respostas imunes humorais a antígenos T-dependentes são caracterizadas pela mudança de isótipos, maturação de afinidade e memória.

Órgão linfoide terciário Uma coleção de linfócitos e células apresentadoras de antígenos organizada em folículos de células B e zonas de células T que se desenvolvem em locais de inflamação crônica imunomediada, como a sinóvia da articulação de pacientes com artrite reumatoide.

Antígeno T-independente Antígenos não proteicos, como polissacarídeos e lipídios, que podem estimular respostas de anticorpos sem a exigência de linfócitos T auxiliares antígeno-específicos. Antígenos T-independentes geralmente contêm múltiplos epítomos idênticos que podem fazer ligação cruzada com Ig da membrana nas células B e, assim, ativar as células. Respostas imunes humorais a antígenos T-independentes mostram relativamente pouca mudança de isótipo de cadeia pesada ou maturação de afinidade, dois processos que requerem sinais de células T auxiliares.

Células T_H1 Subgrupo de células T auxiliares $CD4^+$ que secretam um conjunto específico de citocinas, incluindo $IFN-\gamma$, e cuja principal função é de estimular a defesa mediada por fagócitos contra infecções, especialmente com microrganismos intracelulares.

Células T_H2 Um subgrupo funcional de células T auxiliares $CD4^+$ que secretam um determinado conjunto de citocinas, incluindo IL-4, IL-5 e IL-3, e cuja função principal é estimular a IgE e reações imunes mediadas por eosinófilos/mastócitos.

Células T_H17 Um subgrupo funcional de células T auxiliares $CD4^+$ que secretam um conjunto específico de citocinas inflamatórias, incluindo IL-17, que protegem contra infecções bacterianas e fúngicas e também medeiam reações inflamatórias autoimunes e outras doenças inflamatórias.

Células epiteliais tímicas Células epiteliais abundantes no estroma cortical e medular do timo, que desempenham um papel crítico no desenvolvimento de células T. No processo de seleção positiva, células T amadurecendo que fracamente reconhecem peptídeos próprios ligados a moléculas de MHC na superfície das células epiteliais tímicas são resgatadas da morte celular

programada.

Timócito Um precursor de um linfócito T maduro presente no timo.

Timo Órgão bilobado situado no mediastino anterior, o local de maturação de linfócitos T de precursores derivados da medula óssea. O tecido tímico é dividido em um córtex externo e uma medula interna e contém células epiteliais estromais tímicas, macrófagos, células dendríticas, e numerosos precursores de células T (timócitos) em vários estágios de maturação.

Tipagem de tecido A determinação de alelos específicos do MHC expressos por um indivíduo com o propósito de combinar os doadores e receptores de aloenxerto. A tipagem de tecido, também chamada de tipagem de HLA, é geralmente feita por sequenciamento molecular (baseado em PCR) dos alelos do HLA, ou por métodos sorológicos (lise das células do indivíduo por painéis de anticorpos anti-HLA).

Fatores associados ao receptor TNF (TRAF) Uma família de moléculas adaptadoras que interagem com os domínios citoplasmáticos de vários receptores da família de receptores TNF, incluindo o TNF-RII, receptor linfotoxina (LT)- β e CD40. Cada um destes receptores contém um motivo citoplasmático que liga diferentes TRAF, que, por sua vez, envolvem outras moléculas sinalizadoras, levando à ativação dos fatores de transcrição AP-1 e NF- κ B.

Tolerância Não responsividade do sistema imune adaptativo para antígenos, como resultado da inativação ou morte de linfócitos antígeno-específicos induzida pela exposição a esses antígenos. A tolerância a antígenos próprios é uma característica normal do sistema imunológico adaptativo, mas a tolerância a antígenos estranhos pode ser induzida sob certas condições de exposição ao antígeno.

Tolerógeno Um antígeno que induz tolerância imunológica, em contraste a um imunógeno que induz uma resposta imune. Muitos antígenos podem ser tolerógenos ou imunógenos, dependendo de como são administrados. Formas **tolerogênicas** de antígenos incluem altas doses de proteínas administradas sem adjuvantes e antígenos administrados por via oral.

Receptores do tipo Toll (TLR) Uma família de receptores de reconhecimento de padrões do sistema imune inato, expressos na superfície e em endossomas de muitos tipos de células. TLR reconhecem estruturas microbianas, como endotoxinas e RNA viral, e transduzem sinais que levam à expressão de genes inflamatórios e antivirais.

Síndrome do choque tóxico Uma doença aguda caracterizada por choque, esfoliação da pele, conjuntivite e diarreia, e que está associada ao uso de tampões e causada pelo superantígeno de *Staphylococcus aureus*.

Transfusão Transplante de células sanguíneas circulantes, plaquetas ou plasma de um indivíduo para outro. Transfusões são realizadas para tratar a perda de sangue por hemorragia ou para tratar uma deficiência de um ou mais tipos de células sanguíneas resultante da produção inadequada ou excesso de destruição.

Reações à transfusão Uma reação imunológica contra hemoderivados transfundidos, geralmente mediada por anticorpos pré-formados no receptor que se ligam aos antígenos das células do sangue do doador, como antígenos do grupo sanguíneo ABO ou antígenos de histocompatibilidade. Reações transfusionais podem levar à lise intravascular das hemácias e, em casos graves, danos nos rins, febre, choque e coagulação intravascular disseminada.

Camundongo transgênico Um camundongo que expressa um gene exógeno introduzido no genoma por meio de injeção de uma sequência de DNA específica nos pró-núcleos de ovos fertilizados do camundongo. Transgenes são inseridos aleatoriamente nos pontos de quebra cromossômica e são posteriormente herdados como simples traços mendelianos. Pelo desenho de transgenes com as sequências regulatórias de tecido específico, os camundongos podem ser produzidos expressando somente um gene específico em certos tecidos. Camundongos transgênicos são muito usados nas pesquisas de imunologia para estudar as funções de várias citocinas, moléculas de superfície celular e moléculas sinalizadoras intracelulares.

Transplante O processo de transferência de células, tecidos ou órgãos (*i.e.*, enxertos) de um indivíduo para outro ou de um local para outro no mesmo indivíduo. O transplante é utilizado para tratar uma variedade de doenças em que há um distúrbio funcional de um tecido ou órgão. A maior barreira para o transplante bem-sucedido entre os indivíduos é a reação imunológica (rejeição) ao enxerto transplantado.

Transportador associado ao processamento de antígeno (TAP) Um transportador peptídico dependente de trifosfato de adenosina (ATP) que medeia o transporte ativo de peptídeos do citosol para o local de montagem de moléculas do MHC classe I no interior do retículo endoplasmático. TAP é uma molécula heterodimérica composta de polipeptídeos TAP-1 e TAP-2, ambos codificados por genes no MHC. Como os peptídeos são necessários para a montagem estável de moléculas do MHC classe I, animais com deficiência em TAP expressam poucas moléculas do MHC classe I na superfície celular, o que resulta na redução do desenvolvimento e ativação de células T CD8⁺.

Imunidade tumoral Proteção contra o desenvolvimento de tumores pelo sistema imunológico. Embora as respostas imunes a tumores que ocorrem naturalmente possam frequentemente ser demonstradas, a imunidade verdadeira somente pode ocorrer se um subconjunto desses tumores que expressa antígenos imunogênicos (p. ex., os tumores que são causados por

vírus oncogênicos e, portanto, expressam antígenos virais). Esforços de pesquisa estão em andamento para melhorar a fraca resposta imune a outros tumores através de uma variedade de abordagens.

Linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) Linfócitos isolados do infiltrado inflamatório presentes em e em torno de amostras de ressecção cirúrgica de tumores sólidos que são enriquecidos com células CTL tumor-específicas e células NK. Em um modo experimental de tratamento do câncer, TIL são cultivados *in vitro* na presença de altas doses de IL-2 e depois são adotivamente transferidos de volta para os pacientes com o tumor.

Superfamília de receptor de fator de necrose tumoral (TNFRSF) Uma grande família de proteínas de transmembrana estruturalmente homólogas que ligam proteínas de TNFSF e geram sinais que regulam a proliferação, diferenciação, apoptose e expressão de genes inflamatórios. (Ver [Apêndice II](#).)

Superfamília de fator de necrose tumoral (TNFSF) Uma grande família de proteínas de transmembrana estruturalmente homólogas que regulam diversas funções em células de resposta, incluindo a proliferação, diferenciação, apoptose e expressão de genes inflamatórios. Membros de TNFSF tipicamente formam homotrímeros, seja dentro da membrana plasmática ou após a liberação proteolítica da membrana, e se ligam a moléculas da superfamília de receptor de TNF (TNFRSF) homotrimérico, que, em seguida, iniciam uma série de vias de sinalização. (Ver [Apêndice II](#).)

Antígeno tumor-específico Um antígeno cuja expressão é restrita a um tumor específico e não é expresso por células normais. Antígenos tumor-específicos podem servir como antígenos-alvo para respostas imunológicas antitumorais.

Antígeno de transplante tumor-específico (TSTA) Um antígeno expresso em células de tumor de animais experimentais, que pode ser detectado por indução da rejeição imunológica de transplantes de tumor. Os TSTA foram originalmente definidos em sarcomas de roedores induzidos quimicamente e se mostraram capazes de estimular a rejeição mediada por CTL de tumores transplantados.

Hipótese de dois sinais Uma hipótese agora provada que afirma que a ativação dos linfócitos requer dois sinais distintos, o primeiro sendo o antígeno e o segundo os produtos microbianos ou componentes da resposta imune inata para os microrganismos. A necessidade de um antígeno (chamado sinal 1) assegura que a resposta imune que se segue seja específica. A necessidade de estímulos adicionais desencadeados pelos microrganismos ou reações imunes inatas (sinal 2) assegura que respostas imunes sejam induzidas quando necessárias, isto é, contra microrganismos e outras substâncias nocivas, e não contra substâncias inofensivas, inclusive antígenos próprios. O sinal 2 é referido como coestímulo e muitas vezes é mediado por moléculas de

membrana em APC profissionais, como proteínas B7.

Diabetes melito tipo 1 Uma doença caracterizada pela falta de insulina, que leva a várias anormalidades metabólicas e vasculares. A deficiência de insulina resulta da destruição autoimune de células β produtoras de insulinas nas ilhotas de Langerhans no pâncreas, geralmente durante a infância. Células T $CD4^+$ e $CD8^+$, anticorpos e citocinas têm sido implicados no dano das células das ilhotas. Também chamado de diabetes melito insulino-dependente.

Ubiquitinação Ligação covalente de uma ou várias cópias de um polipeptídeo pequeno chamado ubiquitina a uma proteína. A ubiquitinação frequentemente serve para atingir as proteínas para degradação proteolítica por proteassomas, uma etapa crítica na via do MHC classe I de processamento e apresentação do antígeno.

Urticária Edema e eritema transitórios, localizados na pele, causados por extravasamento de fluido e proteínas plasmáticas de pequenos vasos na derme durante uma reação de hipersensibilidade imediata.

Segmentos de gene V Uma sequência de DNA que codifica o domínio variável de uma cadeia pesada ou leve de Ig ou uma cadeia α , β , γ , ou δ de TCR. Cada *locus* de receptor de antígeno contém muitos segmentos diferentes do gene V, qualquer um dos quais pode se recombinar com segmentos D ou J abaixo durante a maturação de linfócitos para formar genes funcionais de receptores de antígeno.

Recombinase V(D)J O complexo de proteínas RAG1 e RAG2 que catalisa a recombinação de genes receptores de antígenos de linfócitos.

Vacina Uma preparação de antígenos microbianos, muitas vezes combinados com adjuvantes, que é administrada aos indivíduos para induzir uma imunidade protetora contra infecções microbianas. O antígeno pode estar na forma de microrganismos vivos não virulentos, microrganismos mortos, componentes macromoleculares purificados de um microrganismo, ou um plasmídeo que contenha um DNA complementar que codifique um antígeno microbiano.

Região variável A região N-terminal extracelular de uma cadeia Ig pesada ou leve ou uma cadeia α , β , γ ou δ de TCR que contém sequências de aminoácidos variáveis que diferem entre cada clone de linfócitos e que são responsáveis pela especificidade para o antígeno. As sequências variáveis de ligação de antígenos estão localizadas em estruturas de alças estendidas ou segmentos hipervariáveis.

Vírus Um organismo parasita intracelular obrigatório primitivo ou partícula infecciosa que consiste em um genoma de ácido nucleico simples embalado em um capsídeo proteico, às vezes cercado por um envelope de membrana.

Muitos vírus patogênicos de animais causam uma grande gama de doenças. A resposta imune humoral ao vírus pode ser eficaz para bloquear a infecção das células, e as células NK e CTL são necessárias para matar as células já infectadas.

Western blot Uma técnica imunológica para determinar a presença de uma proteína em uma amostra biológica. O método envolve a separação de proteínas na amostra através de eletroforese, transferência de proteínas do gel de eletroforese para uma membrana de suporte por ação capilar (*blotting*), e finalmente a detecção da proteína por ligação de um anticorpo marcado radioativamente ou enzimaticamente específico para essa proteína.

Reação de pápula e eritema Inchaço local e vermelhidão na pele no sítio de uma reação de hipersensibilidade imediata. A pápula reflete o aumento da permeabilidade vascular, e o eritema resulta do aumento do fluxo sanguíneo local, ambas as mudanças resultantes de mediadores como a histamina liberada a partir de mastócitos dérmicos ativados.

Polpa branca A parte do baço composta predominantemente de linfócitos, dispostos em bainhas linfoides periarteriolas, e folículos e outros leucócitos. O restante do baço contém sinusoides alinhados com células fagocíticas e cheios de sangue, chamados de *polpa vermelha*.

Síndrome de Wiskott-Aldrich Uma doença ligada ao X, caracterizada por eczema, trombocitopenia (redução das plaquetas sanguíneas), e imunodeficiência manifestada como suscetibilidade à infecção bacteriana. O gene defeituoso codifica uma proteína citosólica envolvida na cascata de sinalização e regulação do citoesqueleto de actina.

Xenoantígeno Um antígeno em um enxerto de outra espécie.

Xenoenxerto Um enxerto de órgão ou de tecido derivado de uma espécie diferente da do receptor. O transplante de enxertos xenogênicos (p. ex., de um porco) para seres humanos ainda não é prático devido a problemas especiais relacionados com a rejeição imunológica. Também é chamado de enxerto xenogênico.

Xenorreativo Descreve uma célula T ou anticorpo que reconhece e responde a um antígeno em um enxerto de outra espécie (um xenoantígeno). A célula T pode reconhecer uma molécula do MHC xenogênica intacta ou um peptídeo derivado de uma proteína xenogênica ligada a uma molécula do MHC próprio.

Agamaglobulinemia ligada ao X Uma doença de imunodeficiência, também chamada agamaglobulinemia de Bruton, caracterizada pelo bloqueio na maturação precoce das células B e ausência de Ig no soro. Pacientes sofrem de infecções bacterianas piogênicas. A doença é causada por mutações ou deleções no gene que codifica Btk, uma enzima envolvida na transdução de

sinal nas células B em desenvolvimento.

Síndrome da hiper-IgM ligada ao X Uma doença rara de imunodeficiência causada por mutações no gene do ligante CD40 e caracterizada por falha da mudança de isótipo da cadeia pesada da célula B e imunidade mediada por células. Pacientes sofrem tanto de infecções bacterianas piogênicas quanto de protozoários.

Cadeia Zeta (ζ) Uma proteína transmembrana expressa em células T como parte do complexo TCR que contém ITAM em sua cauda citoplasmática e se liga à proteína tirosina cinase da ZAP-70 durante a ativação de células T.

Proteína de 70 kD associada à Zeta (ZAP-70) Uma proteína tirosina cinase citoplasmática, semelhante ao Syk nas células B, que é crítica para os estágios iniciais de sinalização na ativação de células T induzidas por antígenos. A ZAP-70 se liga às tirosinas fosforiladas nas caudas citoplásmicas da cadeia ζ e cadeias CD3 do complexo TCR, e por sua vez fosforila proteínas adaptadoras que recrutam outros componentes da cascata de sinalização.

APÊNDICE II

Principais Citocinas

Essa tabela inclui citocinas com funções bem definidas nas respostas imunes inatas ou adaptativas. Não foram incluídas outras citocinas que têm um papel de menor importância ou insuficientemente esclarecido. A tabela foi organizada em famílias de citocinas com base em homologias estruturais compartilhadas. Os membros de cada família se ligam a receptores que também são homólogos uns aos outros e usam vias de sinalização semelhantes para ativar as respostas celulares.

Citocina; Subunidades	Principal Célula de Origem	Receptor da Citocina; Subunidades*	Principais Alvos Celulares e Efeitos Biológicos
Membros da Família de Citocinas Tipo 1			
Interleucina-2 (IL-2)	Células T	CD25 (IL2R α) CD122 (IL2R β) CD132 (γ_c)	Células T: proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória; promove o desenvolvimento, a sobrevivência e a função de células T reguladoras Células NK : proliferação, ativação
Interleucina-3 (IL-3)	Células T	CD123 (IL-3R α) CD131 (β_c)	Progenitoras hematopoiéticas imaturas: maturação induzida de todas as linhagens hematopoiéticas
Interleucina-4 (IL-4)	Células T CD4 ⁺ (T _H 2), mastócitos	CD124 (IL-4R α) CD132 (γ_c)	Células B: mudança de isotipo para IgE Células T: diferenciação de T _H 2 Macrófagos: ativação alternativa e inibição da ativação clássica mediada por IFN- γ
Interleucina-5 (IL-5)	Células T CD4 ⁺ (T _H 2)	CD125 (IL-5R α) CD131 (β_c)	Eosinófilos: ativação, geração aumentada Células B: produção de IgA
Interleucina-6 (IL-6)	Macrófagos, células endoteliais, células T	CD126 (IL-6R α) CD130 (gp130)	Fígado: síntese de proteínas da fase aguda Células B: proliferação de células produtoras de anticorpos
Interleucina-7 (IL-7)	Fibroblastos, células do estroma da medula óssea	CD127 (IL7R) CD132 (γ_c)	Progenitoras linfoides imaturas: proliferação de progenitoras iniciais de células T e B Linfócitos T: sobrevivência de células virgens e de memória
Interleucina-9 (IL-9)	Células T CD4 ⁺	CD129 (IL-9R) CD132 (γ_c)	Mastócitos, células B, células T e células teciduais: sobrevivência e ativação
Interleucina-12 (IL-12) IL-12A (p35) IL-12B (p40)	Macrófagos, células dendríticas	CD212 (IL-12R β 1) IL-12R β 2	Células T CD4 ⁺ : diferenciação de T _H 1 Células NK e células T CD8 ⁺ : síntese de IFN- γ , atividade citotóxica aumentada
Interleucina-13 (IL-13)	Células T CD4 ⁺ (T _H 2), células NKT, mastócitos	CD213 α 1 (IL-13R α 1) CD213 α 2	Células B: mudança do isotipo para IgE Células epiteliais: produção aumentada de muco

		(IL-13R α 2) CD132 (γ_c)	Fibroblastos: síntese de colágeno aumentada Macrófagos: ativação alternativa
Interleucina-15 (IL-15)	Macrófagos, outras	IL15-R α CD122 (IL2R β) CD132 (γ_c)	Células NK : proliferação Células T: sobrevivência e proliferação de células CD8 ⁺ de memória
Interleucina-17A (IL-17A) Interleucina-17F (IL-17F)	Células T, outras células	CD217 (IL-17RA)	Células endoteliais: produção aumentada de quimiocinas Macrófagos: produção aumentada de quimiocinas e de citocinas Células epiteliais: produção aumentada de defensinas GM-CSF e G-CSF
Interleucina-21 (IL-21)	Células T	IL-21R CD132 (γ_c)	Células B: ativação, proliferação, diferenciação Células T _H 17: geração aumentada Células T _{FF} : desenvolvimento
Interleucina-23 (IL-23) IL-23A (p19) IL-12B (p40)	Macrófagos, células dendríticas	IL-23R CD212 (IL-12R β 1)	Células T: estabilidade e atividade anti-inflamatória aumentada das células T produtoras de IL-17
Interleucina-27 (IL-27) IL-27-p28 EB13 (IL-27B)	Macrófagos, células dendríticas	IL-27R $\beta\alpha$ CD130 (gp130)	Células T: inibição das células T _H 1 Células NK : síntese de IFN- γ
Fator de células-tronco (ligante de c-Kit)	Células do estroma da medula óssea	CD117 (c-KIT)	Células-tronco hematopoiéticas pluripotentes: maturação induzida de todas as linhagens hematopoiéticas
CSF Granulócitos-monócitos (GM-CSF)	Células T, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos	CD116 (GM-CSFR α) CD131 (β_c)	Progenitoras imaturas e comprometidas, macrófagos maduros: maturação induzida de granulócitos e de monócitos, ativação de macrófagos
CSF Monócitos (M-CSF, CSF1)	Macrófagos, células endoteliais, células da medula óssea, fibroblastos	CD115 (CSF1R)	Progenitoras hematopoiéticas comprometidas: maturação induzida de monócitos
CSF Granulócitos (G-CSF, CSF3)	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliais	CD114 (CSF3R)	Progenitoras hematopoiéticas comprometidas: maturação induzida de granulócitos
Membros da Família de Citocinas Tipo 2			
IFN- α (múltiplas proteínas)	Células dendríticas plasmacitoides, macrófagos	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	Todas as células: estado antiviral, expressão aumentada de MHC classe I Células NK: ativação
IFN- β	Fibroblastos, células dendríticas plasmacitoides	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	Todas as células: estado antiviral, expressão aumentada de MHC classe I Células NK : ativação
Interferon- γ (IFN- γ)	Células T (células T _H 1, T CD8 ⁺), células NK	CD119 (IFNGR1) IFNGR2	Macrófagos: ativação clássica (funções microbicidas aumentadas) Células B: mudança de isotipo para subclasses IgG opsonizantes e fixadoras do complemento (mais bem estabelecidas em camundongos) Células T: diferenciação de T _H 1 Células diversas: expressão aumentada

			de moléculas MHC classe I e classe II, aumento do processamento de antígenos e da apresentação destes às células T
Interleucina-10 (IL-10)	Macrófagos, células T (principalmente células T reguladoras)	CD210 (IL-10R1) CD210B (IL-10R2)	Macrófagos, células dendríticas: inibição da expressão de IL-12, de coestimuladores e de MHC classe II
Interleucina-22 (IL-22)	Células T _H 17	IL-22R1 CD210B (IL-10R2) <i>ou</i> IL22BP CD210B (IL-10R2)	Células epiteliais, produção de defensas, função de barreira aumentada Hepatócitos: sobrevivência
Citocinas da Superfamília TNF ⁺			
Fator de necrose tumoral (TNF, TNFSF2, TNF- α)	Macrófagos, células NK, células T	CD120a (TNFRSF1) <i>ou</i> CD120b (TNFRSF2)	Células endoteliais: ativação (promove inflamação, coagulação) Neutrófilos: ativação Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas da fase aguda Músculos: catabolismo de lípidos (caquexia)
Linfotoxina- α (LT α , TNFSF1, TNF- β)	Células T, células B	CD120a (TNFRSF1) <i>ou</i> CD120b (TNFRSF2)	Mesmos do TNF
Linfotoxina- β (LT β)	Células T, células NK, células B foliculares, células indutoras linfoides	LT β R <i>ou</i> HVEM	Células do estroma do tecido linfóide e FDC: expressão de quimiocinas e organogênese linfóide
BAFF (CD257, TNFSF13B)	Células B, células dendríticas, monócitos, células dendríticas foliculares	BAFF-R (TNFRSF13C) <i>ou</i> TACI (TNFRSF13B) <i>ou</i> BCMA (TNFRSF17)	Células B: sobrevivência, proliferação
APRIL	Células T, células dendríticas, monócitos, células dendríticas foliculares	TACI (TNFRSF13B) <i>ou</i> BCMA (TNFRSF17)	Células B: sobrevivência, proliferação
Citocinas da Família IL-1			
Interleucina-1 α (IL-1 α)	Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, hepatócitos	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP <i>ou</i> CD121b (IL-1R2)	Células endoteliais: ativação (promove inflamação, coagulação) Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas da fase aguda
Interleucina-1 β (IL-1 β)	Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, hepatócitos	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP <i>ou</i> CD121b (IL-	Células endoteliais: ativação (promove inflamação, coagulação) Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas da fase

		1R2)	aguda
Antagonista do receptor para interleucina-1 (IL-1RA)	Macrófagos	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP	Células diversas: antagonista competitivo de IL-1
Interleucina-18 (IL-18)	Monócitos, macrófagos, células dendríticas, células de Kupffer, queratinócitos, condrócitos, fibroblastos sinoviais, osteoblastos	CD218a (IL-18R1) CD218b (IL-18RAP)	Células NK e células T: síntese de IFN- γ Monócitos: expressão de GM-CSF, TNF, IL-1 β Neutrófilos: ativação, liberação de citocinas
Interleucina-33 (IL-33)	Células epiteliais, células endoteliais	IL-1RL1 IL-1RAP	Células T: expressão de IL-5, IL-13 Células B1B: produção de IgM Mastócitos: ativação Eosinófilos: ativação
Outras Citocinas			
Fator de transformação do crescimento beta (TGF- β)	Células T (principalmente Treg), macrófagos, outros tipos celulares		Células T: inibição da proliferação e das funções efetoras, diferenciação de T _H 17 e de Treg Células B: inibição da proliferação, produção de IgA Macrófagos: inibição da ativação; estimulação de fatores angiogênicos Fibroblastos: síntese de colágeno aumentada

Abreviações: APRIL, um ligante produtor de proliferação; IFN, interferon; MHC, complexo principal de histocompatibilidade, NK, *natural killer* (destruidora natural); BAFF, fator de ativação de células B pertencente à família TNF; BCMA, proteína de maturação de células B; CSF, fator de estimulação de colônias; HVEM, mediador da entrada do vírus herpes; célula NK, célula *natural killer* (destruidora natural); TACI, ativador e modulador de cálcio transmembrana e fator de interação com ligantes de ciclofilina; TNF, fator de necrose tumoral; TNSF, superfamília TNF; TNFRSF, superfamília de receptores para TNF.

* Muitos dos receptores para citocinas são dímeros ou trímeros compostos de diferentes cadeias polipeptídicas, algumas das quais são compartilhadas entre receptores para diferentes citocinas. Estão relacionados os conjuntos de polipeptídeos, que constituem um receptor funcional (ligação de citocinas mais sinalização) para cada citocina. As funções de cada subunidade polipeptídica não estão relacionadas.

† Todos os membros da superfamília do TNF (TNFSF) são expressos como proteínas transmembrana da superfície celular, mas está relacionado na tabela somente o subgrupo que se mostra predominantemente ativo como citocinas solúveis liberadas proteoliticamente. Outros membros da TNSF, que funcionam predominantemente na forma ligada à membrana e não constituem citocinas, no sentido estrito do termo, não estão relacionados na tabela.

APÊNDICE III

Principais Características de Moléculas CD Seleccionadas

A lista a seguir inclui moléculas CD seleccionadas que são mencionadas no texto. Muitas citocinas e receptores de citocina receberam números CD, porém nos referimos a elas pela designação mais descritiva de citocina. Uma listagem completa e atualizada de moléculas CD está disponível em <http://www.hlda8.org>.

Número* de CD (Outros Nomes)	Estrutura Molecular, Família	Principal Expressão Celular	Funções Conhecidas ou Propostas
CD1a-d	49 kD; superfamília Ig semelhante ao MHC classe I; associada à β_2 -microglobulina	Timócitos, células dendríticas (inclusive células de Langerhans)	Apresentação de antígenos não peptídeos (lipídio e glicolipídio) para algumas células T
CD1e	28 kD; semelhante ao MHC classe I; associada à β_2 -microglobulina	Células dendríticas.	Igual a CD1a
CD2 (LFA-2)	50 kD; superfamília Ig	Células T, células NK	Molécula de adesão (liga-se a CD58); ativação de célula T; lise mediada por CTL e célula NK
CD3 γ	25-28 kD; associada a CD3 δ e CD3 ϵ no complexo TCR; superfamília Ig; ITAM na cauda citoplasmática	Células T	Expressão na superfície celular e transdução de sinal pelo receptor de antígeno da célula T
CD3 δ	20 kD; associada a CD3 δ e CD3 ϵ no complexo TCR; superfamília Ig; ITAM na cauda citoplasmática	Células T	Expressão na superfície celular e transdução de sinal pelo receptor de antígeno da célula T
CD3 ϵ	20 kD; associada a CD3 δ e CD3 ϵ no complexo TCR; superfamília Ig; ITAM na cauda citoplasmática	Células T	Necessária para expressão na superfície celular e transdução de sinal pelo receptor de antígeno da célula T
CD4	55 kD; superfamília Ig	Células T restritas ao MHC classe II; alguns macrófagos	Correceptor em ativação de célula T induzida por antígeno restrita ao MHC classe II (liga-se a moléculas do MHC classe II); desenvolvimento de timócito; receptor para HIV
CD5	67 kD; família de receptor sequestrante	Células T; subconjunto de células B B-1	Molécula de sinalização; liga CD72
CD8 α	34 kD; expressa como homodímero ou heterodímero com CD8 β	Células T restritas ao MHC classe I	Correceptor em ativação de célula T induzida por antígeno restrita ao MHC classe I (liga-se a moléculas do MHC classe I); desenvolvimento de timócito

	heterodímero com CD8 α ; superfamília Ig		
CD10	100 kD; proteína de membrana tipo II	Células B imaturas e algumas maduras; progenitores linfóides, granulócitos	Metaloproteinase; função desconhecida no sistema imunológico
CD11a (cadeia α de LFA-1)	180 kD; ligado não covalentemente a CD18 para formar a integrina LFA-1	Leucócitos	Adesão célula-célula; liga-se a ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), e ICAM-3 (CD50)
CD11b (Mac-1; CR3)	165 kD; ligado não covalentemente a CD18 para formar a integrina Mac-1	Granulócitos, monócitos-macrófagos, células dendríticas, células NK	Fagocitose de partículas revestidas com iC3b; adesão de neutrófilo e monócito ao endotélio (liga-se a CD54) e proteínas de matriz extracelular
CD11c (p150,95; cadeia α de CR4)	145 kD; ligado não covalentemente a CD18 para formar a integrina P150,95	Monócitos- macrófagos, granulócitos, células NK	Funções similares às de CD11b
CD14	53 kD; ligada a GPI	Células dendríticas, monócitos, macrófagos, granulócitos	Liga-se ao complexo de LPS e de proteína ligante de LPS e exibe o LPS para o TR4; necessário para a ativação de macrófago e células dendríticas induzida por LPS
CD16a (Fc γ RIIIA)	50-70 kD; proteína transmembrana; superfamília Ig	Células NK, macrófagos	Liga-se à região Fc da IgG; fagocitose e citotoxicidade celular dependente de anticorpo
CD16b (Fc γ RIIIB)	50-70 kD; ligada a GPI; superfamília Ig	Neutrófilos	Liga-se à região Fc da IgG; sinergia com Fc γ RII em ativação de neutrófilo mediada por complexos imunológicos
CD18	95 kD; ligada não covalentemente a CD11a, CD11b, ou CD11c para formar integrinas β_2	Leucócitos	Ver CD11a, CD11b, CD11c
CD19	95 kD; superfamília Ig	A maioria das células B	Ativação de células B; forma um complexo correceptor com CD21 e CD81, liberando sinais que sinergizam com os sinais do complexo receptor de antígeno da célula B
CD20	35-37 kD; família tetraspan (TM4SF)	Células B	Função na ativação ou regulação de célula B; canal de íon cálcio?
CD21 (CR2; receptor de C3d)	145 kD; reguladoras de ativação do complemento	Células B maduras, células dendríticas foliculares	Receptor para fragmento C3d do complemento, forma um complexo correceptor com CD21 e CD81 que comunica sinais de ativação em células B; receptor do vírus Epstein-Barr
CD22	130-140 kD; superfamília Ig; família sialadesina; ITIM na cauda	Células B	Regulação de ativação de célula B; molécula de adesão

	citoplasmática		
CD23 (Fc ϵ RIIB)	45 kD; lectina tipo C	Células B ativadas, monócitos, macrófagos	Receptor Fc ϵ de baixa afinidade, induzido por IL-4; função não clara
CD25 (cadeia α do receptor de IL-2)	55 kD; associa-se não covalentemente a cadeias IL-2R β (CD122) e IL-2R γ (CD132) para formar receptor IL-2 de alta afinidade	Células T e B ativadas, células T reguladoras (Tregs)	Liga-se a IL-2 e promove respostas a baixas concentrações de IL-2
CD28	Homodímero de cadeias de 44 kD; superfamília Ig	Células T (todas as células CD4 ⁺ e >50% das CD8 ⁺ em humanos; todas as células T maduras em camundongos)	Receptor de célula T para moléculas coestimuladoras CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2)
CD29	130 kD; ligado não covalentemente com cadeias CD49a-d para formar integrinas VLA (β_1)	Células T, células B, monócitos, granulócitos	Adesão de leucócitos a proteínas de matriz extracelular e endotélio (ver CD49)
CD30	120 kD; superfamília TNFR	Células T e B ativadas; células NK, monócitos, células de Reed-Sternberg na doença de Hodgkin	Não estabelecido
CD31 (molécula 1 de adesão celular plaquetária/endotelial, PECAM-1)	130-140 kD; superfamília Ig	Plaquetas; monócitos, granulócitos, células B, células endoteliais	Molécula de adesão envolvida na transmigração de leucócitos através do endotélio
CD32 (Fc γ RII)	40 kD; superfamília Ig; ITIM na cauda citoplasmática; formas A, B e C são produtos de genes diferentes, porém homólogos	Células B, macrófagos, células dendríticas, granulócitos	Receptor Fc para IgG agregada; age como receptor inibitório que bloqueia os sinais de ativação de células B e outras células
CD34	105-120 kD; sialomucina	Precusores de células hematopoiéticas, células endoteliais em vênulas endoteliais altas	Papel na adesão célula-célula?
CD35 (receptor tipo 1 do complemento, CR1)	190-285 kD (quatro produtos de alelos polimórficos); regulador da família de ativação do complemento	Granulócitos, monócitos, eritrócitos, células B, células dendríticas foliculares, algumas células T	Liga-se a C3b e C4b; promove a fagocitose de partículas revestidas com C3b ou C4b e complexos imunológicos; regula ativação do complemento
CD36	85-90 kD	Plaquetas, monócitos e macrófagos, células endoteliais	Receptor sequestrante para lipoproteína oxidada de baixa densidade; adesão de plaqueta; fagocitose de células apoptóticas
CD40	Homodímero de cadeias de 44 a 48 kD; superfamília	Células B, macrófagos, células dendríticas,	Liga-se a CD154 (ligante CD40), faz parte da ativação de células B,

	TNFR	células endoteliais	macrófagos e células dendríticas mediada por célula T
CD43	95-135 kD; sialomucina	Leucócitos (exceto células B circulantes)	Papel na adesão célula-célula?
CD44	80 a >100 kD, altamente glicosilada	Leucócitos, eritrócitos	Liga-se ao hialuronano; envolvido na adesão de leucócito a células endoteliais e matriz extracelular
CD45 (antígeno comum de leucócitos, LCA)	Isoformas múltiplas, 180-220 kD (ver CD45R); família de receptor da proteína tirosina fosfatase; família de fibronectina tipo III	Células hematopoiéticas	Tirosina fosfatase que regula a ativação das células T e B
CD45R	CD45RO:180 kD CD45RA: 220 kD CD45RB: isoformas 190, 205 e 220 kD	CD45RO: células T de memória, subgrupos de células B, monócitos, macrófagos CD45RA: células T virgens, células B, monócitos CD45RB: células B, subgrupo de células T	Ver CD45
CD46 (proteína do cofator de membrana, MCP)	52-58 kD; regulador da família de ativação do complemento	Leucócitos, células epiteliais, fibroblastos	Regulação da ativação do complemento
CD47	47-52 kD; superfamília Ig	Todas as células hematopoiéticas, células epiteliais, células endoteliais, fibroblastos	Adesão, migração e ativação de leucócitos, sinal de “não me consuma” para os fagócitos
CD49d	150 kD; ligada não covalentemente a CD29 para formar VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$ integrina)	Células T, monócitos, células B, células NK, eosinófilos, células dendríticas, timócitos	Adesão de leucócitos ao endotélio e à matriz extracelular; liga-se a VCAM-1 e MadCAM-1; liga-se à fibronectina e a colágenos
CD54 (ICAM-1)	75-114 kD; superfamília Ig	Células T, células B, monócitos, células endoteliais (induzíveis por citosinas)	Adesão célula-célula; ligante para CD11aCD18 (LFA-1) e CD11bCD18 (Mac-1); receptor para rinovírus
CD55 (fator de aceleração de decaimento, DAF)	55-70 kD; ligada a GPI; reguladores da família de ativação do complemento	Ampla	Regulação da ativação do complemento
CD58 (antígeno 3 associado à função de leucócito (LFA-3))	55-70 kD; ligada a GPI ou à proteína de membrana integral	Ampla	Adesão leucocitária; liga-se a CD2
CD59	18-20 kD; ligada a GPI	Ampla	Liga-se a C9; inibe a formação do complexo de ataque à membrana do complemento
CD62E (E-selectina)	115 kD; família selectina	Células endoteliais	Adesão leucocitária-endotelial

CD62L (L-selectina)	74-95 kD; família selectina	Células B, células T, monócitos, granulócitos, algumas células NK	Adesão leucocitária-endotelial; direcionamento de células T virgens para linfonodos periféricos
CD62P (P-selectina)	140 kD; família selectina	Plaquetas, células endoteliais; (presentes em grânulos, translocadas para a superfície celular na ativação)	Adesão leucocitária ao endotélio, plaquetas; liga-se a CD162 (PSGL-1)
CD64 (FcγRI)	72 kD; superfamília Ig; associada não covalentemente à cadeia γ comum de FcR	Monócitos, macrófagos, neutrófilos ativados	Receptor Fcγ de alta afinidade; função na fagocitose, ADCC, ativação de macrófago
CD66e (antígeno carcinoembrionário, CEA)	180-220 kD; superfamília Ig; família CEA	Células colônicas e outras células epiteliais	Adesão? marcador clínico da carga de carcinoma
CD69	23 kD; lectina tipo C	Células B ativadas, células T, células NK, neutrófilos	Reduz a expressão de S1PR1 na superfície e saída de linfócitos recentemente ativados a partir de tecidos linfoides; outros papéis na ativação das células T?
CD74 (cadeia invariante do MHC classe II, I _i)	Isoformas de 33, 35 e 41 kD	Células B, células dendríticas, monócitos, macrófagos; outras células expressoras do MHC classe II	Liga-se a e direciona a classificação de moléculas do MHC classe II recém-sintetizadas
CD79a (Igα)	33, 45 kD; forma dímero com CD79b; superfamília Ig; ITAM na cauda citoplasmática	Células B maduras	Necessária para expressão na superfície celular de e transdução de sinal pelo complexo receptor de antígeno de célula B
CD79b (Igβ)	37-39 kD; forma dímero com CD79α; superfamília Ig; ITAM na cauda citoplasmática	Células B maduras	Necessária para expressão na superfície celular de e transdução de sinal pelo complexo receptor de antígeno de célula B
CD80 (B7-1)	60 kD; superfamília Ig	Células dendríticas, células B ativadas e macrófagos	Coestimulador para ativação de linfócito T; ligante para CD28 e CD152 (CTLA-4)
CD81 (alvo para antígeno 1 antiproliferativo, TAPA-1)	26 kD; tetraspan (TM4SF)	Células T, células B, células NK, células dendríticas, timócitos, endotélio	Ativação de célula B; forma um complexo correceptor com CD19 e CD21 que comunica sinais que se sinergizam com sinais do complexo receptor de antígeno da célula B
CD86 (B7-2)	80 kD; superfamília Ig	Células B, monócitos; células dendríticas; algumas células T	Coestimulador para ativação de linfócito T; ligante para CD28 e CD152 (CTLA-4)
CD88 (receptor de C5a)	43 kD; proteína G-associada, família de receptor 7 transmembrana	Granulócitos, monócitos, células dendríticas, mastócitos	Receptor para fragmento C5a do complemento; função na inflamação induzida por complemento
CD89 (receptor de Fcα, FcαR)	55-75 kD; superfamília Ig; associada não	Granulócitos, monócitos,	Liga-se à IgA; medeia citotoxicidade celular IgA-dependente

	covalentemente à cadeia α comum de FcR	macrófagos, subconjunto célula T, subconjunto célula B	
CD90 (Thy-1)	25-35 kD; ligada a GPI; superfamília Ig	Timócitos, células T periféricas (camundongos), células hematopoiéticas progenitoras CD34 ⁺ , neurônios	Marcador de células T; função desconhecida
CD94	43 kD; lectina tipo C; em células NK, associada covalentemente a outras moléculas de lectina do tipo C (NKG2)	Células NK; subconjunto de células T CD8 ⁺	Complexo CD94/NKG2 funciona como receptor inibitório de célula NK; liga-se a moléculas HLA-E do MHC classe I; é apenas um receptor inibidor?
CD95 (Fas)	Homotrímero de cadeias de 45 kD; superfamília TNFR	Amplo	Liga-se ao ligante Fas; entrega sinais que levam à morte apoptótica
CD103 (subunidade de integrina $\alpha\epsilon$)	Dímero de subunidades de 150 e 25 kD; ligado não covalentemente a subunidade de integrina β_7 para formar integrina $\alpha\epsilon\beta_7$	Linfócitos intraepiteliais, outros tipos de células	Função no direcionamento de célula T para e retenção na mucosa; liga-se à E-caderina
CD106 (molécula 1 de adesão de célula vascular, VCAM-1)	100-110 kD; superfamília Ig	Células endoteliais, macrófagos, células dendríticas foliculares, células estromais da medula	Adesão das células ao endotélio; receptor para CD49dCD29 (VLA-4) integrina; função no tráfico e na ativação de linfócitos
CD150 (molécula de sinalização de ativação dos linfócitos, SLAM)	37 kD; superfamília Ig	Timócitos, linfócitos ativados, células dendríticas, células endoteliais	Regulação das interações célula B-célula T e ativação de linfócitos
CD152 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico, CTLA-4)	33, 50 kD; superfamília Ig	Linfócitos T ativados, células T reguladoras	Medeia a função supressora de células T reguladoras, inibe a resposta das células T, liga-se a CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2) em células apresentadoras de antígeno
CD154 (ligante CD40, CD40L)	Homotrímero de cadeias de 32 a 39 kD; superfamília TNFR	Células T CD4 ⁺ ativadas	Ativa células B, macrófagos, e células endoteliais; ligante para CD40
CD158 (receptor <i>killer</i> semelhante à Ig, KIR)	50, 58 kD; superfamília Ig; família KIR, ITIM ou ITAM na cauda citoplasmática	Células NK, subconjunto de células T	Inibição ou ativação de células NK na interação com moléculas do HLA classe I apropriadas
CD159a (NKG2A)	43 kD; lectina tipo C; forma heterodímero com CD94	Células NK, subconjunto de células T	Inibição ou ativação de células NK na interação com moléculas do HLA classe I
CD159c (NKG2C)	40 kD; lectina tipo C; forma heterodímero com CD94	Células NK	Ativação de células NK na interação com moléculas do HLA de classe I apropriadas
CD162 (ligante 1 de	Homodímero de cadeias de	Células T, monócitos,	Ligante para selectinas (CD62P,

glicoproteína P-selectina [PSGL-1])	120 kD; sialomucina	granulócitos, algumas células B	CD62L); adesão de leucócitos ao endotélio
CD178 (ligante Fas, FasL)	Homotrímero de subunidades de 31 kD; superfamília TNF	Células T ativadas	Ligante para CD95 (Fas); desencadeia a morte apoptótica
CD206 (receptor de manose)	166 kD; lectina tipo C	Macrófagos	Liga-se a glicoproteínas com alta manose em patógenos; medeia endocitose de glicoproteínas em macrófagos e fagocitose de bactérias, fungos e outros patógenos
CD247 (cadeia ζ do complexo TCR)	18 kD; ITAM na cauda citoplasmática	Células T; células NK	Cadeia sinalizadora de TCR e receptores ativadores de células NK
CD252 (ligante OX40)	21 kD; superfamília TNF	Células dendríticas, macrófagos, células B	Ligante para CD134 (OX40, TNFRSF4); coestimula células T
CD267 (TACI)	31 kD; superfamília TNFR	Células B	Receptor de citosinas BAFF e APRIL; medeia sobrevivência das células B
CD268 (receptor de BAFF)	19 kD; superfamília TNFR	Células B	Receptor de BAFF; medeia sobrevivência das células B
CD269 (antígeno de maturação da célula B, BCMA)	20 kD; superfamília TNFR	Células B	Receptor de BAFF e APRIL; medeia sobrevivência das células B
CD273 (PD-L2)	25 kD; superfamília Ig; estruturalmente homólogo a B7	Células dendríticas, monócitos, macrófagos	Ligante para PD-1; inibição da ativação de célula T
CD274 (PD-L1)	33 kD; superfamília Ig; estruturalmente homólogo a B7	Leucócitos, outras células	Ligante para PD-1; inibição da ativação de célula T
CD275 (ligante ICOS)	60 kD; superfamília Ig; estruturalmente homólogo a B7	Células B, células dendríticas, monócitos	Liga-se a ICOS (CD278); coestimulação de células T
CD278 (coestimulador induzido, ICOS)	55-60 kD; Ig superfamília Ig; estruturalmente homólogo a CD28	Células T ativadas	Liga-se a ICOS-L (CD275); coestimulação da célula T
CD279 (PD1)	55 kD; Ig superfamília Ig; estruturalmente homólogo a CD28	Células T ativadas, células B ativadas	Liga-se a PD-L1 e PD-L2; inibe a ativação das células T
CD314 (NKG2D)	42 kD; lectina tipo C	Células NK, células T CD8 ⁺ ativadas, células NK-T, algumas células mieloides	Liga-se ao MHC classe I e moléculas semelhantes a classe I, MIC-A, MIC-B, Rae1, e ULBP4; ativação de célula NK e CTL
CD357 (GITR)	26 kD; superfamília TNFR	Células T CD4 ⁺ e CD8 ⁺ , Treg	Papel na tolerância das células T ou função Treg?
CD363 (S1PR1, receptor 1 de esfingosina-1 - fosfato)	42.8 kD; proteína G-associada, família de receptor 7 transmembrana	Linfócitos, células endoteliais	Ligase a esfingosina-1-fosfato e medeia quimiotaxia de linfócitos para fora de órgãos linfoides

Abreviações: ADCC, Citotoxicidade celular dependente de anticorpos; APRIL, um ligante indutor de proliferação; BAFF, fator de ativação de célula B pertencente à família TNF; CTL, linfócito T citotóxico; gp, glicoproteína; GPI, glicofosfatidilinositol; HIV, vírus da imunodeficiência humana;

ICAM, molécula de adesão intercelular; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; ITAM, padrão de ativação de imunorreceptor com base de tirosina; ITIM, padrão de inibição de imunorreceptor com base de tirosina; LFA, antígeno associado à função de linfócitos; LPS, lipopolissacarídeo; MadCAM, molécula de adesão celular da mucosa adressina; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; células NK, células *natural killer*; PAMP, padrões moleculares associados a patógenos; TACI, ativador transmembrana e interagente CAML; TCR, receptor de célula T; TNF, fator de necrose tumoral; TNFR, receptor de TNF; VCAM, molécula de adesão de célula vascular; VLA, ativação muito tardia.

* As letras minúsculas afixadas a alguns números CD se referem a moléculas CD complexas que são codificadas por genes múltiplos ou pertencem a famílias de proteínas relacionadas estruturalmente.

APÊNDICE IV

Casos Clínicos

Este apêndice inclui cinco casos clínicos ilustrando as várias doenças que envolvem o sistema imune. Com esses casos não se pretende ensinar habilidades clínicas, mas mostrar como a ciência básica da imunologia contribui para a nossa compreensão das doenças humanas. Cada caso ilustra caminhos típicos pelos quais uma doença se manifesta, quais testes são usados no diagnóstico e as formas de tratamento. Este apêndice contou com a ajuda do Dr. Richard Mitchell e Dr. Jon Aster, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston; Dr. George Tsokos, Department of Medicine, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston; Dr. David Erle, Department of Medicine, University of California, San Francisco; e do Dr. James Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto.

Caso 1: Linfoma

E.B. era um engenheiro químico de 58 anos de idade que se sentiu bem durante toda a sua vida. Em uma manhã, durante o banho, ele notou um caroço em sua virilha esquerda. Não era doloroso, e a pele sobre ele tinha aspecto normal. Após umas poucas semanas, ele começou a se preocupar, pois o caroço não desapareceu; finalmente, marcou uma consulta, após 2 meses. No exame físico, o médico notou um nódulo subcutâneo móvel, duro, com cerca de 3 cm de diâmetro na região inguinal esquerda. O médico perguntou a E.B. se ele havia notado recentemente alguma infecção em sua perna ou pé esquerdo; E.B. não notou e disse que estava acordando frequentemente durante a noite encharcado de suor. O médico também encontrou alguns linfonodos levemente aumentados no pescoço de E.B., à direita. Fora isso, o exame físico foi normal. O médico explicou que a massa inguinal provavelmente era um linfonodo que estava aumentado devido a uma reação a alguma infecção. No entanto, ele colheu um pouco de sangue para exames e encaminhou E.B. para um cirurgião, que realizou uma aspiração com agulha fina das células do linfonodo. O exame dos esfregaços preparados a partir das células aspiradas revelou muitos linfócitos pequenos e irregulares. A avaliação citométrica de fluxo destas células mostrou um excesso de 10 vezes mais células expressando a cadeia leve λ de imunoglobulina (Ig) em comparação com as células expressando a cadeia leve κ de Ig.

Por causa da suspeita de linfoma de células B, o cirurgião optou por retirar o linfonodo inteiro. O exame histológico revelou uma expansão do nódulo pelas estruturas foliculares compostas por coleções monótonas, principalmente de linfócitos pequenos e médios com contornos nucleares clivados irregulares ou misturados com números menores de linfócitos grandes com nucléolos

proeminentes (Fig. A-1). A análise citométrica de fluxo destas células mostrou uma população predominante de células B expressando IgM, cadeia leve λ , CD10 e CD20, e colorações imuno-histoquímicas realizadas em lâminas mostraram uma forte marcação citoplasmática para BCL-2. Com base nisso, foi feito o diagnóstico de linfoma folicular de baixa gradação histológica.

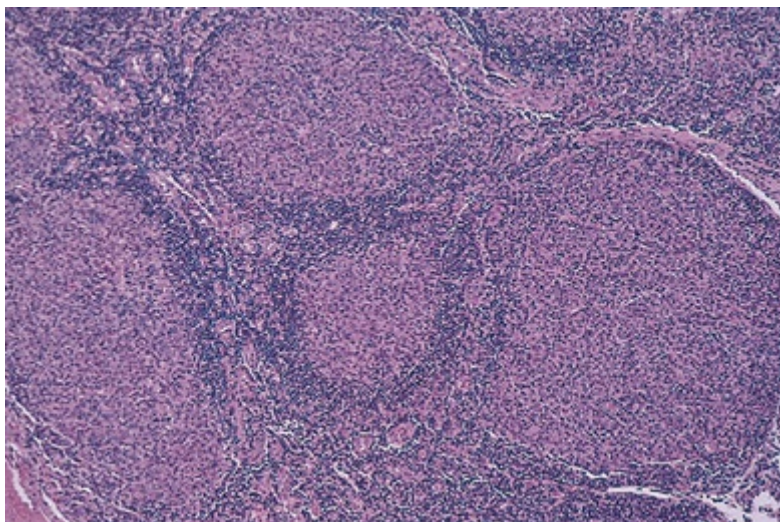


FIGURA A-1 Biópsia do linfonodo com linfoma folicular.

Vê-se o aspecto microscópico do linfonodo inguinal do paciente. As estruturas foliculares estão anormais, compostas de uma coleção monótona de células neoplásicas. Em contraste, um linfonodo com hiperplasia reativa teria folículos com formação de centro germinativo, contendo uma mistura heterogênea de células.

1. Por que a presença de uma população de células B, na qual a grande maioria das células expressa cadeias leves λ , indica um neoplasma em vez de uma resposta à infecção?

2. Se as células dos nódulos linfáticos foram analisadas por PCR para avaliar os rearranjos de cadeias pesadas de Ig, qual achado anormal seria esperado?

Os exames de sangue de E.B. indicaram que ele estava anêmico (contagem baixa de hemácias no sangue). Ele foi submetido a exames de estadiamento para determinar a extensão de seu linfoma. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada (TC) mostraram aumento dos linfonodos hilares e mediastinais, esplenomegalia e lesões hepáticas. A biópsia de medula óssea também mostrou a presença de linfoma. E.B. foi tratado com injeções de um anticorpo IgG monoclonal quimérico humanizado, chamado de rituximab, que é específico para a CD20 humana. Os estudos de imagens realizados 6 meses após o início do tratamento com rituximab mostraram regressão do tamanho das lesões e E.B. sentia-se bem o suficiente para continuar trabalhando.

3. Por quais mecanismos o anticorpo anti-CD20 ajudou esse paciente?

4. Quais são as vantagens da utilização de um anticorpo “humanizado”, como Rituxan, como um medicamento, em vez de um anticorpo de camundongo?

Respostas para as Perguntas do Caso 1

1. Cada clone de células B possui um único rearranjo dos seus genes de cadeia pesada e de cadeia leve de Ig, que codificam uma proteína de Ig única composta por duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves κ ou λ idênticas (Cap. 4). Em uma infecção, muitos diferentes clones de linfócitos são ativados. Mais de um clone pode ser específico para o mesmo antígeno microbiano, e diferentes clones podem responder a diferentes antígenos produzidos pelo microrganismo. Além disso, mesmo em um linfonodo que drena o local de infecção, há muitos clones de células B normais não específicos para o microrganismo. Assim, as reações imunológicas em um linfonodo drenando de um local de infecção contêm misturas policlonais de células B, que incluem, em média, cerca de um número igual de células expressando tanto cadeias leves κ ou λ , que podem ser coradas com anticorpos específicos. Os tumores de células B, como o linfoma folicular, surgem a partir de uma única célula transformada, a progenitora da qual os tumores compartilham o mesmo conjunto de genes de Ig rearranjados e expressam a mesma imunoglobulina como a célula de origem. Como o linfonodo de E.B. foi preenchido com células B derivadas de um único clone, as células produzem e apresentam coloração positiva para a mesma cadeia leve de Ig, neste caso a cadeia leve λ , o que indica que esta é uma proliferação monoclonal (p. ex., neoplásica).
2. Como explicado anteriormente, os linfomas de células B são anticorpos monoclonais, sendo compostos por células que contêm os mesmos rearranjos de genes de cadeias pesada e leve de Ig. As células B podem ser coradas com os anticorpos específicos para diferentes tipos de cadeias pesadas de Ig (p. ex., IgG, IgM), mas não é possível distinguir as proliferações policlonais reativas e os tumores de células B monoclonais de maneira confiável por este método. Uma abordagem diferente e eficaz envolve a utilização da reação em cadeia da polimerase (PCR) e a amplificação dos segmentos de genes rearranjados de cadeia pesada de Ig (IgH). Este método utiliza iniciadores de PCR de consenso que hibridizam com praticamente todos os segmentos de genes variáveis (V) e os segmentos de genes de junção (J) de IgH. Estes iniciadores são utilizados com a PCR para amplificar essencialmente todos os rearranjos de genes de cadeias pesadas de uma amostra (p. ex., o DNA preparado a partir de um linfonodo aumentado). O tamanho dos produtos amplificados é então analisado por electroforese capilar, que pode separar os produtos de PCR que diferem em tamanho tão pequeno quanto um nucleotídeo. Você deve lembrar que quando os segmentos V, D e J dos genes de IgH (assim como outros genes de receptores de antígenos) são unidos durante o rearranjo do receptor de antígeno das células pré-B, os segmentos rearranjados são de comprimentos diferentes devido à ação de enzimas que removem (nucleases) e adicionam (uma DNA polimerase especializada chamada de transferase terminal de desoxirribonucleotídeo [TdT]). Dentro de uma população normal de células B,

diversos produtos de PCR de tamanhos diferentes são gerados e estes aparecem como uma ampla distribuição de fragmentos de diferentes tamanhos. Em caso de um linfoma de célula B, todas as células B têm o mesmo rearranjo VDJ, e o produto de PCR é de um tamanho, aparecendo como um único pico agudo.

3. O CD20 é expresso na maior parte das células B maduras e também é uniformemente expresso por todas as células do tumor em linfomas foliculares. O rituximab injetado (rituxan) liga-se, então, às células de linfoma e facilita a sua destruição, provavelmente por meio de mecanismos semelhantes pelos quais os anticorpos normalmente destroem microrganismos. Estes mecanismos envolvem a ligação da porção de Fc de rituximab a diferentes proteínas no paciente, incluindo os receptores de Fc em macrófagos que conduzem a depuração fagocítica das células de linfoma, e a ligação da porção de Fc às proteínas do complemento que levam à morte das células do linfoma mediada por complemento ([Cap. 8](#)). Muitas células B normais também serão destruídas pelo rituximab, embora as células plasmáticas secretoras de anticorpos, as quais não expressam CD20, não sejam afetadas.
4. Os anticorpos monoclonais (mAb) derivados de células B não humanas (p. ex., de um camundongo) serão considerados moléculas estranhas pelo sistema imunológico humano. Quando injetados várias vezes com estes mAb, os seres humanos apresentam respostas imunes humorais e produzem anticorpos específicos para o mAb estranho injetado. Estas respostas do antianticorpo removerão os mAb a partir da circulação e, por conseguinte, reduzirão os benefícios terapêuticos dos mAb. Além disso, as regiões Fc da IgG humana se ligam melhor do que a IgG de camundongos aos receptores Fc humanos e proteínas do complemento, ambos os quais são importantes para a eficácia do medicamento mAb (Resposta 3). Por estas razões, os mAb mais recentemente desenvolvidos e utilizados como medicamentos foram geneticamente modificados para conter principalmente todas as sequências de aminoácidos de Ig humana. Os pacientes serão tolerantes a estes medicamentos, assim como são tolerantes aos seus próprios anticorpos. O rituximab é um mAb quimérico com as regiões variáveis de ligação a CD20 provenientes de IgG de camundongos, enquanto o restante do anticorpo, incluindo a região Fc de IgG, é de origem humana. A pequena quantidade de sequências de camundongo no rituximab não parece induzir respostas antianticorpo em pacientes, talvez porque as células B que respondem potencialmente são destruídas pelo medicamento.

Caso 2: Transplante cardíaco complicado por rejeição alogênica

C.M., um vendedor de *software* de computador, tinha 48 anos de idade quando foi a seu médico devido a cansaço e respiração curta. Ele não ia ao médico

regularmente antes dessa visita, e se sentia bem até 1 ano atrás, quando começou a sentir dificuldade para subir escadas ou jogar basquetebol com seus filhos. Nos últimos 6 meses tinha dificuldade para respirar quando estava deitado. Ele não se lembrava de ter sentido dor torácica, e não tinha histórico familiar de doença cardíaca. Ele se lembrou que a cerca de 18 meses tinha tirado 2 dias de folga devido a uma gripe severa.

Ao exame físico ele tinha pulso de 105, frequência respiratória de 32 e pressão sanguínea de 100/60 mmHg, e estava afebril. Seu médico auscultou roncos (evidência de acúmulo anormal de líquido) nas bases pulmonares. Seus pés e tornozelos estavam inchados. Uma radiografia de tórax mostrou edema pulmonar e derrames pleurais, e um ventrículo esquerdo significativamente aumentado. C.M. foi admitido no serviço de cardiologia do Hospital Universitário. Com base em exames posteriores, incluindo angiografia coronariana e ecocardiografia, foi feito um diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica. Seus médicos disseram que ele se beneficiaria de tratamento agressivo, incluindo agentes inotrópicos, redução da pós-carga e diuréticos, mas se a sua doença cardíaca subjacente continuasse a progredir, a melhor opção a longo prazo seria um transplante cardíaco. Infelizmente, apesar do tratamento médico ideal, os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva continuaram a agravar-se até que o paciente não fosse mais capaz de realizar até mesmo as atividades da vida diária, e ele foi admitido na lista para transplante cardíaco.

Um teste de anticorpo do painel reativo (APR) foi realizado no soro de C.M. para determinar se ele tinha sido previamente sensibilizado por aloantígenos. Este teste mostrou que o paciente não tinha anticorpos circulantes contra antígenos leucocitários humanos (HLA), e não foi realizado nenhum teste imunológico posterior. Duas semanas após, em uma cidade vizinha, um coração foi removido de um doador, vítima de acidente em uma construção. O doador tinha o mesmo tipo sanguíneo ABO de C.M. A cirurgia de transplante, realizada 4 horas após a remoção do coração do doador, correu bem, e o aloenxerto funcionou adequadamente no pós-operatório.

1. Que problemas poderiam surgir se o paciente e o doador tivessem tipos sanguíneos diferentes, ou se o paciente tivesse altos níveis de anticorpos anti-HLA?

C.M. foi colocado em terapia imunossupressora no dia seguinte ao transplante, o que incluía doses diárias de ciclosporina, ácido micofenólico e prednisona. Biópsias endomiocárdicas foram realizadas 1 semana após a cirurgia e não mostravam evidência de dano miocárdico ou células inflamatórias. Ele foi mandado para casa 10 dias após a cirurgia, e em 1 mês era capaz de realizar exercícios leves sem problemas. Biópsias endomiocárdicas de rotina realizadas nos 3 primeiros meses após o transplante foram normais, mas a biópsia realizada 14 semanas após a cirurgia mostrou a presença de numerosos linfócitos no miocárdio e umas poucas fibras musculares apoptóticas (Fig. A-2). Os achados foram interpretados como evidência de rejeição aguda ao aloenxerto.

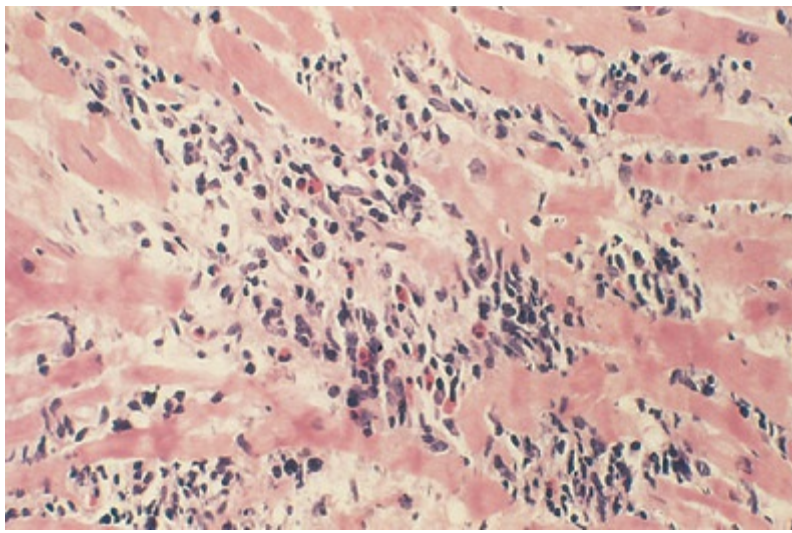


FIGURA A-2 Biópsia endomiocárdica mostrando rejeição celular aguda. O músculo cardíaco está infiltrado por linfócitos e estão presentes fibras musculares necróticas. (Cortesia do Dr. Richard Mitchell, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

2. Qual foi a resposta do sistema imunológico do paciente e quais eram os mecanismos efetores neste episódio de rejeição aguda?

O nível de creatinina sérica de C.M., um indicador da função renal, estava alto (2,2 mg/dL; normal, <1,5 mg/dL). Seus médicos então não quiseram aumentar a dose de ciclosporina, porque essa droga pode ser tóxica para os rins. Ele recebeu três doses adicionais de um esteroide durante 18 horas, e uma biópsia endomiocárdica realizada 1 semana após mostrou apenas poucos macrófagos esparsos e um pequeno foco de tecido de cicatrização. C.M. foi para casa sentindo-se bem, e estava apto para uma vida relativamente normal, recebendo ciclosporina, ácido micofenólico e prednisona diariamente.

3. Qual é o objetivo da terapia com fármaco imunossupressor?

Angiografias coronarianas realizadas anualmente desde o transplante mostraram um estreitamento gradual da luz das artérias coronarianas. No sexto ano após o transplante, C.M. começou a sentir desconforto respiratório após exercícios moderados e mostrava alguma dilatação do ventrículo esquerdo no exame radiológico. Uma ultrassonografia intravascular demonstrou espessamento significativo das paredes e estreitamento da luz das artérias coronarianas (Fig. A-3). Uma biópsia endomiocárdica mostrou áreas de necrose isquêmica. C.M. e seus médicos estão considerando atualmente a possibilidade de um segundo transplante cardíaco.

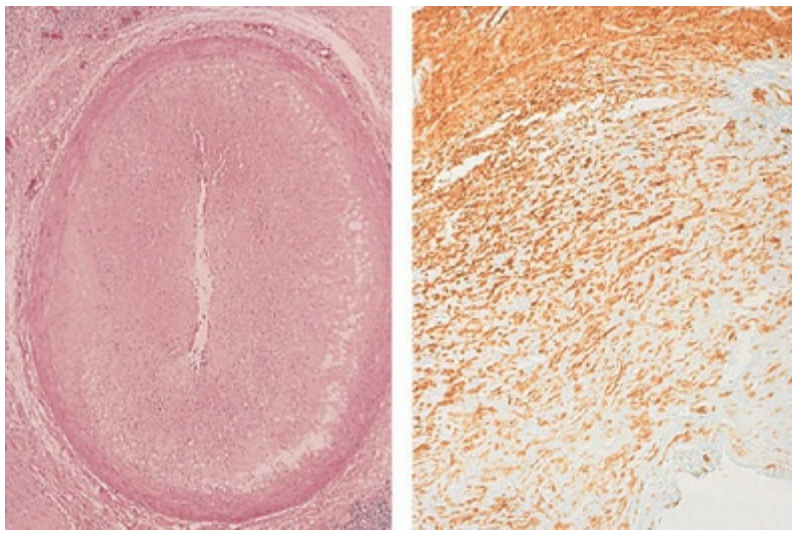


FIGURA A-3 Artéria coronariana com arterioesclerose associada a transplante.

Este corte histológico foi tirado de uma artéria coronariana de um aloenxerto cardíaco removido de um paciente 5 anos após o transplante devido à insuficiência severa. O lúmen está marcadamente estreitado pela presença de células musculares lisas da íntima. (Cortesia do Dr. Richard Mitchell, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

4. Que processos levaram à falência do enxerto após 6 anos?

Respostas para as Perguntas do Caso 2

1. Se o paciente e o doador tivessem tipos sanguíneos diferentes, ou se o paciente tivesse níveis altos de anticorpos anti-HLA, rejeição hiperaguda poderia ocorrer após o transplante ([Cap. 10](#)). Indivíduos com grupo sanguíneo tipos A, B ou O têm anticorpos IgM circulantes contra antígenos que eles não possuem (B, A, ou ambos, respectivamente). Pessoas que tenham recebido transfusão sanguínea previamente, tenham sofrido transplantes ou já engravidaram alguma vez podem ter anticorpos anti-HLA circulantes. Antígenos de grupos sanguíneos e antígenos HLA estão presentes nas células endoteliais. Anticorpos pré-formados, já presentes no receptor durante o transplante, podem ligar-se a esses antígenos nas células endoteliais do enxerto, causando ativação do complemento, recrutamento leucocitário e trombose. Como resultado, há prejuízo do suprimento sanguíneo para o enxerto, e o órgão pode sofrer rapidamente uma necrose isquêmica. O teste APR é realizado para determinar se um paciente que necessita de um transplante tem anticorpos preexistentes específicos para antígenos HLA de um amplo painel. O ensaio é realizado utilizando uma mistura de soro do paciente com um conjunto de microesferas revestidas com HLA; a ligação do anticorpo é detectada por citometria de fluxo dos grânulos, após a adição de anticorpos marcados com fluorescência contra imunoglobulina humana. Os resultados são expressos como uma porcentagem (0%-100%) dos vários grânulos revestidos por HLA que se ligaram aos anticorpos do soro do paciente. Quanto maior for o valor do APR obtido, maior será a probabilidade de que o receptor tenha um anticorpo

- que pode reagir potencialmente com um enxerto e causar rejeição hiperaguda.
2. No episódio de rejeição aguda, o sistema imunológico do paciente responde a aloantígenos no enxerto. Esses antígenos têm propensão a incluir moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) do doador, codificadas por alelos não compartilhados pelo receptor, assim como variantes alélicas não compartilhadas de outras proteínas (antígenos de menor histocompatibilidade). Esses aloantígenos podem estar expressos nas células endoteliais, leucócitos e células parenquimatosas do enxerto, no interior do coração do doador. Os mecanismos efetores no episódio de rejeição aguda incluem tanto as respostas imunes mediadas por células como as humorais. As células T CD4⁺ do receptor secretam citocinas que promovem ativação dos macrófagos e inflamação, que causa danos a células endoteliais ou miócitos e disfunção, e os linfócitos T CD8⁺ citotóxicos matam diretamente as células do enxerto. Anticorpos do receptor, produzidos em resposta aos antígenos do enxerto, ligam-se às células do enxerto, levando à ativação do complemento e ao recrutamento leucocitário.
 3. O objetivo da terapia com fármacos imunossupressores é impedir a resposta imunológica do receptor aos aloantígenos presentes no enxerto, evitando, deste modo, a rejeição. As drogas agem bloqueando a ativação das células T (ciclosporina), a proliferação de linfócitos (ácido micofenólico) e a produção de citocina inflamatória (prednisona). Uma tentativa é feita para preservar alguma função imunológica para o combate a infecções.
 4. O enxerto falhou como um resultado de rejeição crônica manifestada pelo espessamento das paredes e estreitamento da luz das artérias do enxerto (Cap. 10). Essa alteração vascular, chamada arterioesclerose do enxerto, ou arterioesclerose associada ao transplante, leva a um dano isquêmico ao coração e é a causa mais frequente de insuficiência do enxerto a longo prazo. Ela pode ser causada por uma reação inflamatória crônica mediada por célula T contra os aloantígenos das paredes vasculares, resultando em migração de células musculares lisas para a íntima e proliferação das células musculares lisas mediadas por citocinas.

Caso 3: Asma alérgica

I.E. é uma menina de 10 anos de idade que foi levada ao consultório do seu pediatra em novembro por causa de tosse frequente nos 2 dias anteriores, sibilos e uma sensação de aperto no tórax. Seus sintomas ficavam especialmente graves à noite. Além dos seus exames de rotina, ela visitou o médico no passado por infecções ocasionais no ouvido e no trato respiratório superior, mas não tinha tido previamente sibilos e aperto no tórax. Ela teve eczema, mas fora isso tinha boa saúde e desenvolvimento normal. Suas vacinas estavam em dia. Ela morava com sua mãe, seu pai e duas irmãs, com idades de 12 e 4 anos, e um gato de estimação. Os pais fumavam, seu pai sofreu febre do feno e sua irmã mais velha

tinha histórico de infecções sinusais no passado.

No momento do exame, I.E. tinha uma temperatura de 37 °C, pressão sanguínea de 105/65 mmHg e frequência respiratória de 28 incursões por minuto. Ela não aparentava ter desconforto respiratório. Não havia sinais de infecção no ouvido ou faringite. A ausculta do tórax mostrou sibilo difuso em ambos os pulmões sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva (crepitações). Não havia evidência de pneumonia. O médico fez um diagnóstico presumido de broncospasmo e encaminhou I.E. a um imunoalergista pediátrico. Enquanto isso, foi feita a prescrição de um broncodilatador inalatório agonista β_2 -adrenérgico de ação curta, a ser administrado a cada 6 horas para aliviar os sintomas. A droga se liga a receptores β_2 -adrenérgicos nas células musculares lisas bronquiais e provoca o seu relaxamento, resultando na dilatação dos bronquíolos.

1. A asma é normalmente uma doença *atópica*. Quais são os diferentes caminhos pelos quais a atopia pode-se manifestar clinicamente?

Uma semana depois, I.E. foi vista pelo alergista. Ele auscultou seus pulmões e confirmou a presença de sibilos. I.E. foi instruída a soprar em um espirômetro, e o médico determinou que o seu pico expiratório de fluxo foi 65% do normal, indicando obstrução de vias aéreas. O médico, então, administrou uma nebulização com broncodilatador e 10 minutos depois realizou o teste novamente. O fluxo era 85% do normal, indicando reversibilidade da obstrução de vias aéreas. Foi colhido sangue e mandado para contagem total e diferencial de células sanguíneas e determinação de níveis de IgE. Além disso, foi realizado um teste cutâneo para determinar hipersensibilidade a vários antígenos, o qual mostrou um resultado positivo para pelo de gato e poeira doméstica (Fig. A-4). A paciente foi instruída a começar o tratamento com corticosteroide inalado e a usar o seu broncodilatador apenas quando necessário para aliviar sintomas respiratórios. Seus pais foram solicitados a marcar uma consulta de retorno 2 semanas após, para reavaliação de I.E. e discussão dos exames de sangue.

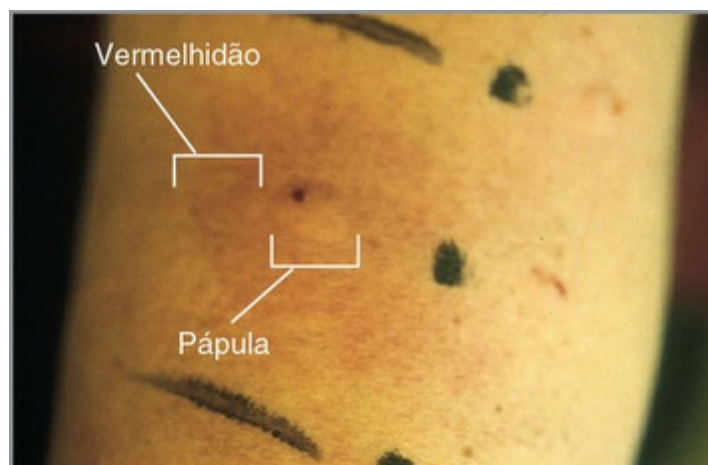


FIGURA A-4 Resultado positivo de um teste cutâneo para antígenos ambientais.

Pequenas doses de antígenos são injetadas intradermicamente. Se os mastócitos estiverem presentes, eles se ligam à IgE específica para o antígeno testado, e o antígeno faz ligação cruzada dos receptores Fc aos quais a IgE está ligada. Isso induz à desgranulação dos mastócitos e à liberação de mediadores que causam a reação de eritema e pápula.

2. Qual é a base imunológica de um teste cutâneo positivo?

Quando I.E. retornou 2 semanas depois, os testes laboratoriais revelaram que ela tinha um nível sérico de IgE de 1.200 UI/mL (taxa normal: 0-180) e uma contagem total de leucócitos de 7.000/mm³ (normal, 4.300-10.800/mm³) com 3% de eosinófilos (normal, <0,5%). Quando ela voltou ao consultório do alergista, 1 semana após, seu estado respiratório ao exame físico melhorou significativamente, sem sibilos audíveis. O pico expiratório do fluxo aéreo de I.E. melhorou a 90% do previsto. Foi dito à família que I.E. teve obstrução reversível das vias aéreas, provavelmente desencadeada por uma doença viral e possivelmente relacionada com a alergia ao gato e a poeira. O médico aconselhou que o gato fosse, pelo menos, mantido longe do quarto de I.E. A mãe foi informada de que fumar dentro de casa estava possivelmente contribuindo para os sintomas de I.E. O médico recomendou que I.E. continue a utilizar o inalador de curta duração para episódios agudos de chiado ou falta de ar. I.E. deve voltar em 3 meses, ou antes, caso ela utilize o inalador mais de duas vezes por mês.

3. Qual é o mecanismo para o aumento dos níveis de IgE visto em pacientes que sofrem de sintomas alérgicos?

O gato da família foi dado para um vizinho, e I.E. sentiu-se bem em seu tratamento por cerca de 6 meses, apresentando apenas leves sibilos algumas vezes. Na primavera seguinte ela começou a ter episódios mais frequentes de tosse e sibilos. Durante um jogo de futebol, em um sábado, ela começou a ter falta de ar e seus pais a levaram ao departamento de emergência (DE) do hospital local. Após confirmar o chiado e os sinais de utilização da musculatura respiratória acessória, o médico do DE a tratou com um broncodilatador β_2 -agonista nebulizado e com corticosteroide oral. Após 6 horas, seus sintomas melhoraram e ela foi enviada para casa. Na semana seguinte, I.E. foi levada ao seu alergista, que aumentou sua dose de manutenção do corticosteroide inalatório.

Ela ficou bem, com leves ataques ocasionais que ela controlava com o broncodilatador inalatório.

4. Quais são as abordagens terapêuticas para a asma alérgica?

Respostas para as Perguntas do Caso 3

1. Reações atópicas a antígenos essencialmente inofensivos são mediadas por IgE nos mastócitos, mas podem apresentar-se sob diferentes maneiras (Cap. 11). Os sinais e sintomas geralmente refletem o local de entrada do alérgeno. Febre do feno (rinite alérgica) e asma são geralmente respostas a alérgenos inalados, enquanto urticária e eczema ocorrem mais comumente com exposição da pele. Alergias alimentares podem causar sintomas gastrointestinais em crianças pequenas, mas em adultos geralmente também provocam urticária sistêmica. A apresentação mais drástica de alergias a veneno de insetos, alimentos ou drogas é a anafilaxia, uma reação alérgica na qual há vasodilatação sistêmica, aumento da permeabilidade vascular e broncoconstrição. Pacientes com anafilaxia podem progredir para asfixia e colapso cardiovascular.
2. A liberação imediata de histamina desencadeada pelos mastócitos produz uma pápula central de edema (devido ao extravasamento do plasma) e eritema circundante de congestão vascular (devido à dilatação dos vasos). No entanto, na reação de fase tardia subsequente, há infiltração de células inflamatórias nos tecidos afetados por reações alérgicas (Cap. 11). O teste de alergia da pele não deve ser confundido com o teste de pele utilizado para avaliar a sensibilização prévia de certos agentes infecciosos, como o *Mycobacterium tuberculosis*. Um teste cutâneo para tuberculose positivo é um exemplo de reação de hipersensibilidade do tipo tardio (DTH, do inglês, *delayed-type hypersensitivity*), mediada por células T auxiliares estimuladas por antígeno, o que libera citocinas como interferon- γ , levando à ativação de macrófagos e inflamação (Cap. 6).
3. Por motivos desconhecidos, pacientes com atopia produzem respostas de células T auxiliares do tipo T_H2 para uma variedade de antígenos proteicos essencialmente inofensivos, e as células T_H2 produzem IL-4 e IL-5. IL-4 induz síntese de IgE pelas células B, e IL-5 promove a produção e a ativação dos eosinófilos (Caps. 5 e 11). A atopia parece existir em algumas famílias, e a suscetibilidade genética está envolvida. Deve-se prestar atenção especialmente nos genes no braço longo do cromossomo 5 (5q), que codifica várias citocinas de T_H2 , e no 11q, onde está o gene da cadeia do receptor de IgE.
4. A principal abordagem terapêutica para alergias é a prevenção, evitando-se alérgenos precipitantes, quando conhecidos. Embora a terapia farmacológica tenha sido previamente focada no tratamento dos sintomas de broncoconstrição pela elevação dos níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) (usando-se agentes β_2 -adrenérgicos e inibidores da degradação do cAMP), a balança do tratamento tem pendido para os agentes anti-inflamatórios. Estes incluem corticosteroides (que bloqueiam a liberação

de citocinas) e antagonistas dos receptores para os mediadores de lípidos (p. ex. leucotrienos). Um tratamento mais recente também aprovado para a asma é o anticorpo anti-IgE.

Caso 4: Lúpus eritematoso sistêmico

N.Z., uma mulher de 25 anos de idade, apresentou-se ao seu médico com a queixa de dores articulares envolvendo seus punhos, dedos e tornozelos. Quando vista no consultório do médico, N.Z. tinha temperatura, pulso, pressão e frequência respiratória normais. Havia uma erupção vermelha em sua face, principalmente em torno de seu nariz, poupando as pregas nasolabiais, e quando questionada, ela disse que a vermelhidão piorava após ficar ao sol por 1 ou 2 horas. As articulações dos seus dedos e punhos estavam edemaciadas e doloridas. Os outros resultados do exame físico foram normais.

Seu médico colheu uma amostra de sangue para vários testes. Seu hematócrito era de 35% (normal, de 37% a 48%). A contagem total de leucócitos foi de $9.800/\text{mm}^3$ (dentro do normal), com uma contagem diferencial normal. A velocidade de hemossedimentação (VHS) foi de 40 mm por hora (normal, 1-20). Seu teste do anticorpo antinuclear (ANA) sérico foi positivo em uma diluição de 1:256 (normalmente, negativo em diluição de 1:8). Outros achados laboratoriais foram sem significado. Com base nesses achados, foi feito o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES). N.Z. foi tratada com prednisona oral, um corticosteroide, e com este tratamento sua dor articular regrediu.

1. Qual é o significado de um resultado positivo para o teste de ANA?

Três meses após, N.Z. começou a sentir-se anormalmente cansada, e pensou que tivesse pegado uma gripe. Por cerca de 1 semana ela notou que seus tornozelos estavam edemaciados e que tinha dificuldade para calçar os sapatos. Ela voltou ao seu médico. Seus tornozelos e pés mostravam edema grave (edema resultante de líquido extra nos tecidos). Seu abdome parecia levemente distendido, e tinha uma leve timpania à percussão (um sinal de uma quantidade anormalmente grande de líquido na cavidade peritoneal). Seu médico solicitou vários exames laboratoriais. Seu resultado no teste de ANA ainda era positivo, com uma titulação de 1:256, e sua VHS era de 120 mm por hora. A albumina sérica era de 0,8 g/dL (normal, de 3,5-5,0). A medida das proteínas do complemento no soro revelou uma C3 de 42 mg/dL (normal, de 80-180) e uma C4 de 5 mg/dL (normal, de 15-45). A análise da urina mostrou proteinúria de 4+, glóbulos vermelhos e brancos e numerosos cilindros hialinos e granulares. Uma amostra de urina de 24 horas continha 4 g de proteína.

2. Qual é a provável razão para a diminuição dos níveis de complemento e as anormalidades nas proteínas do sangue e da urina?

Devido aos resultados anormais da urinálise, o médico recomendou uma biópsia renal, a qual foi realizada 1 semana mais tarde. O fragmento de biópsia foi examinado por métodos histológicos de rotina, imunofluorescência e

microscopia eletrônica (Fig. A-5).

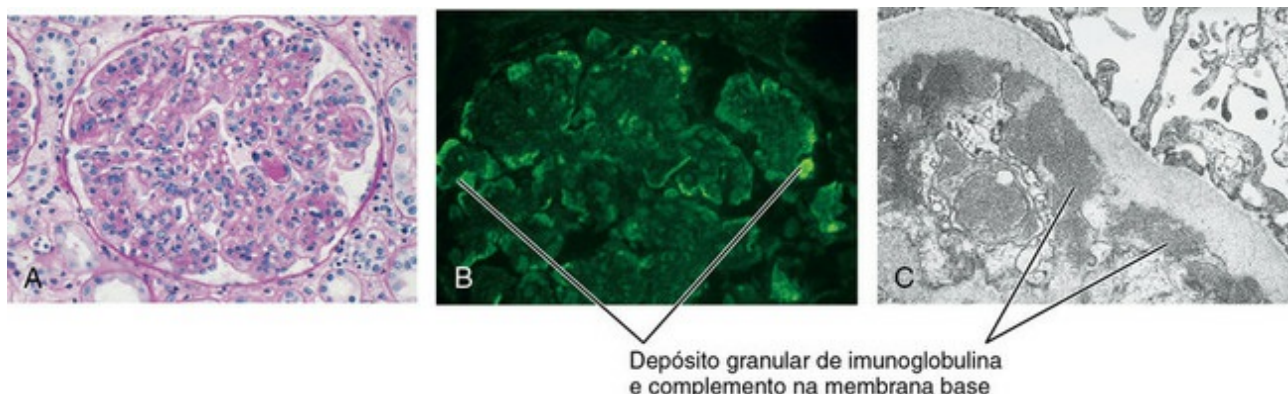


FIGURA A-5 Glomerulonefrite com deposição de imunocomplexo no lúpus eritematoso sistêmico.

A, Microscopia de um fragmento de biópsia renal no qual há infiltração neutrofílica em um glomérulo. **B**, Microscopia com imunofluorescência mostrando depósitos granulares de imunoglobulina G (IgG) ao longo da membrana. (Nesta técnica, chamada de microscopia com imunofluorescência, um corte congelado do rim é incubado com um anticorpo fluoresceína-conjugado contra IgG, e o local de deposição da IgG é definido determinando-se a localização da fluorescência). **C**, Microscopia eletrônica do mesmo tecido revelando deposição de imunocomplexo. (Cortesia do Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

3. Qual é a explicação para a patologia vista no rim?

O médico fez o diagnóstico de glomerulonefrite lúpica proliferativa, prescreveu uma dose mais elevada de prednisona e recomendou um tratamento com um medicamento citotóxico (mofetil micofenolato – MMF). A proteinúria e o edema regrediram em um período de 2 semanas, e os níveis séricos de C3 voltaram ao normal. Sua dose de corticosteroide foi reduzida para uma quantidade mais baixa. Ao longo dos próximos anos, ela teve recidivas intermitentes de sua doença, com dores articulares, edema tecidual e exames laboratoriais indicando níveis diminuídos de C3 e proteinúria. Estes foram tratados efetivamente com corticosteroides, e N.Z. tornou-se apta a ter uma vida ativa normal.

Respostas para as Perguntas do Caso 4

1. Um teste de ANA positivo revela a presença de anticorpos séricos que se ligam a componentes dos núcleos celulares. O teste é realizado colocando-se diferentes diluições do soro do paciente sobre uma camada de células humanas em uma lâmina. Um segundo anti-Ig marcado fluorescentemente é então adicionado, e as células são examinadas com um microscópio fluorescente para detectar se algum anticorpo sérico se ligou ao núcleo. A titulação de ANA é a diluição máxima do soro que ainda produz coloração nuclear detectável. Pacientes com LES geralmente (98%) têm ANA, os quais podem ser específicos para histonas, outras proteínas nucleares, ou DNA de dupla-hélice. Estes são autoanticorpos, e sua produção é uma evidência de

autoimunidade. Os autoanticorpos também podem ser produzidos contra vários antígenos proteicos de membranas celulares. Autoanticorpos podem estar presentes durante 5 anos ou mais antes do estabelecimento formal do diagnóstico de LES. A titulação dos autoanticorpos não reflete a atividade da doença e não deve ser utilizada para ajustar o tratamento.

2. Alguns dos autoanticorpos formam imunocomplexos circulantes pela ligação a antígenos do sangue. Antígenos nucleares podem ser aumentados na circulação de pacientes com LES devido ao aumento da apoptose de vários tipos de células (p. ex., leucócitos, queratinócitos) e à depuração defeituosa de células apoptóticas. Quando esses imunocomplexos se depositam na membrana de vasos sanguíneos, podem ativar a via clássica do complemento, levando à inflamação e à diminuição de proteínas do complemento devido ao consumo. A inflamação causada pelos imunocomplexos no rim leva ao extravasamento de proteína e glóbulos vermelhos na urina. A perda de proteína na urina resulta em albumina plasmática reduzida, redução da pressão osmótica do plasma e perda de líquido para os tecidos. Isso explica o edema dos pés e a distensão abdominal.
3. A patologia renal é o resultado da deposição de imunocomplexos circulantes nas membranas dos glomérulos renais. Além disso, os autoanticorpos podem ligar-se diretamente aos antígenos do tecido e formar imunocomplexos *in situ*. Estes depósitos podem ser vistos por meio de imunofluorescência (indicando o tipo de anticorpo depositado) e microscopia eletrônica (mostrando a localização exata). Os imunocomplexos ativam o complemento e os leucócitos são recrutados pelos subprodutos do complemento (C3a, C5a) e pela ligação de receptores Fc de leucócitos às moléculas de IgG nos complexos. Esses leucócitos são ativados, e produzem intermediários reativos de oxigênio e enzimas lisossomiais que danificam a membrana glomerular. Esses achados são característicos de lesão tecidual mediada por imunocomplexos, e os complexos podem-se depositar nas articulações e em pequenos vasos sanguíneos em qualquer lugar do corpo, assim como no rim. LES é o protótipo de doença do imunocomplexo ([Cap. 11](#)).

Caso 5: Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

O J.C. era um assistente de carpinteiro de 28 anos, com um histórico de uso de heroína por via intravenosa e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Durante a internação no hospital da cidade devido a uma superdose de drogas há 7 anos, ele apresentou resultado positivo para os exames de anticorpos anti-HIV e anti-hepatite B pelo ensaio imunossorbente ligado à enzima (ELISA). Na alta do hospital ele foi encaminhado a uma clínica de HIV, onde o teste de *Western blot*

confirmou a presença de anticorpos anti-HIV. Um teste de PCR com transcriptase reversa para RNA viral no sangue revelou 15.000 cópias/mL de genoma viral. Sua contagem de célula T CD4⁺ era 800/mm³ (normal, 500-1.500/mm³). Não havia nenhuma evidência de infecções oportunistas naquele momento. Ele também foi encaminhado para um programa de reabilitação de uso de drogas.

1. Qual fator de risco principal tinha este paciente para adquirir infecção por HIV? Quais são outros fatores de risco para infecção por HIV?

J.C. começou a tomar medicamentos anti-HIV após diagnóstico de infecção por HIV, incluindo dois inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos e um inibidor da protease viral (terapia antirretroviral [ART]). Após 1 ano de sua terapia tripla, a contagem de células T CD4⁺ de J.C. permanecia em cerca de 800/mm³, e um teste de carga viral indicou menos de 100 cópias/mL. Nesta mesma época, J.C. voltou a usar heroína em várias ocasiões e não tomou suas medicações de maneira correta. Nos próximos anos, sua contagem de células T CD4⁺ se reduziu gradualmente para 300/mm³. Seus médicos alteraram suas medicações três vezes para diferentes inibidores da transcriptase reversa e uma vez para um inibidor de protease diferente, na tentativa de parar o declínio de sua contagem de CD4⁺. Ele começou uma profilaxia antibiótica para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. O único sinal de sua doença por HIV ao longo deste tempo foi o múltiplo aumento dos gânglios linfáticos.

2. O que causou o declínio gradual da contagem de células T CD4⁺?

Seis anos após o diagnóstico inicial de infecção por HIV, J.C. começou a perder peso. Em uma consulta clínica, ele apresentou uma úlcera na garganta, e apresentava lesões em placas brancas na boca. A citometria do fluxo indicava que sua contagem de CD4⁺ era de 64/mm³ (Fig. A-6), e a carga viral era de mais de 500.000 cópias/mL. Foi dado um diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

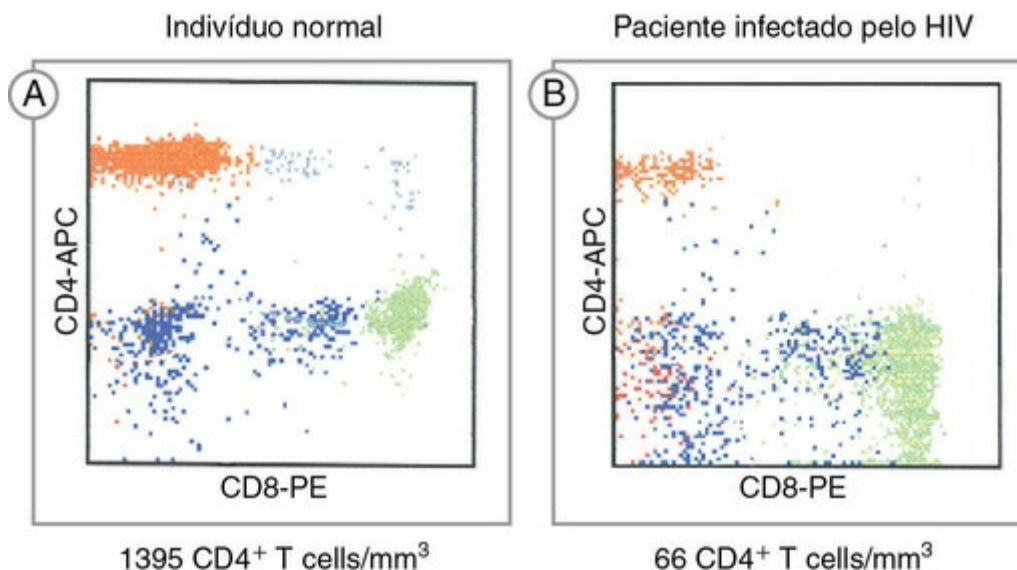


FIGURA A-6 Análise por citometria de fluxo das células T CD4⁺ e CD8⁺ no sangue de paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Uma suspensão de glóbulos brancos do paciente foi incubada com anticorpos monoclonais específicos para CD4 e CD8. O anticorpo anti-CD4 foi marcado com alofocianina fluorocrômica (AFC), e o anticorpo anti-CD8 foi marcado com ficoeritrina fluorocrômica (FE). Esses dois fluorocrômicos emitem luzes de diferentes cores quando excitados por comprimentos de onda apropriados. As suspensões celulares foram analisadas em um citômetro de fluxo, o qual pode enumerar o número de células coradas por cada um dos diferentes anticorpos marcados. Dessa maneira, o número de células T CD4⁺ e CD8⁺ pode ser determinado. Aqui estão exibidas planilhas em duas cores de uma amostra de sangue de controle (A) e a do paciente (B). As células T CD4⁺ são exibidas em laranja (quadrante superior esquerdo), e as células T CD8⁺ são mostradas em verde (quadrante inferior direito). (Saiba que estas não são as cores de luzes emitidas pelos fluorocrômicos AFC e FE.)

3. Qual é a provável razão para que as drogas anti-HIV dadas a este paciente tenham tornado-se ineficazes após algum tempo?

Seis meses depois, J.C deu entrada no departamento de emergência, com uma temperatura de 39 °C, pressão sanguínea de 160/55 mmHg e respirações curtas em uma frequência de 40 incursões por minuto. Ele perdeu 10 kg desde sua última consulta. Muitos nódulos cutâneos vermelhos estavam presentes no tórax e nos braços do paciente. Uma radiografia de tórax mostrou pneumonia difusa. Antibióticos intravenosos foram administrados para pneumonia presumida por *P. jiroveci*, e o paciente foi internado no departamento de doenças infecciosas.

À noite, uma amostra do escarro foi coletada, e no dia seguinte, amostras de biópsias de pele foram tiradas do tórax de J.C. A amostra do escarro corada revelou vários microrganismos de *P. jiroveci*. Os fragmentos de biópsia cutânea mostraram sarcoma de Kaposi. Apesar do cuidado intensivo, a pneumonia de J.C. progrediu e ele morreu 3 dias após.

4. Por que os pacientes com AIDS têm um risco maior de desenvolver infecções oportunistas, como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e doenças malignas como sarcoma de Kaposi?

Respostas para as Perguntas do Caso 5

1. O uso de droga injetável é o principal fator de risco para infecção por HIV neste paciente. Agulhas compartilhadas entre viciados em drogas transmitem partículas virais nascidas no sangue de indivíduos infectados para outras pessoas. Outros fatores de risco importantes para infecção por HIV incluem relação sexual com um indivíduo infectado, transfusão de produtos sanguíneos contaminados e filhos de mães infectadas ([Cap. 12](#)).
2. Após a infecção inicial, o HIV entra rapidamente em vários tipos de células do organismo, incluindo os linfócitos T CD4⁺, células dendríticas, fagócitos mononucleares e outros. Uma vez localizado no espaço intracelular, o vírus está protegido da neutralização pelo anticorpo. O declínio gradual de células T CD4⁺ neste paciente foi causado por ciclos repetitivos de infecção por HIV e morte das células T CD4⁺ nos órgãos linfoides. Os sintomas de AIDS não ocorrem geralmente até que a contagem de células T CD4⁺ esteja abaixo de 200/mm³, refletindo uma severa diminuição de células T nos órgãos linfoides.
3. HIV tem uma taxa muito alta de mutação. Mutações no gene transcriptase reversa que invertem a resistência da enzima a inibidores de nucleosídeo ocorrem frequentemente em pacientes tratados. A resistência a inibidores de protease pode aparecer por mecanismos similares. A terapia de triplo medicamento reduz drasticamente a chance de resistência a medicamentos virais, mas a baixa cooperação, como neste caso, permite o surgimento de cepas mutantes resistentes a vários medicamentos.
4. As deficiências na imunidade mediada pelas células T em pacientes com AIDS levam à perda da imunidade a vírus, fungos e protozoários, que são facilmente controlados por um sistema imunológico normal. *Pneumocystis jiroveci* é um organismo fúngico que é geralmente erradicado pela ação de células T CD4⁺ ativadas. Muitos dos tumores comuns em pacientes com AIDS são causados por vírus oncogênicos que os pacientes são mais suscetíveis por causa dos defeitos do sistema imunológico. Por exemplo, o sarcoma de Kaposi está associado à infecção por herpes-vírus humano 8. Muitos dos linfomas que ocorrem em pacientes com AIDS estão associados ao vírus Epstein-Barr, e muitos dos carcinomas de pele e cervicais que ocorrem em pacientes com AIDS são causados por papilomavírus humano.

Índice

Nota: Os números de páginas seguidos por “f” indicam figuras.

A

Ácido ribonucleico de dupla-hélice (dsRNA), [25](#), [38](#)

ADCC *See* [Citotoxicidade celular dependente de anticorpo \(ADCC\)](#)

Adjuvantes, [46](#), [101](#), [248](#)

Afinidade

definição de, [248](#)

reconhecimento de antígenos

e, [76](#) *See also* [Antígenos](#)

maturação

definição de, [21](#), [76](#), [145](#), [248](#)

imunidade humoral e, [132](#), [132f](#), [145](#), [146f](#)

Agamaglobulinemia de Bruton, [282](#)

Agamaglobulinemia ligada ao, [227](#), [282](#)

Agrupamento induzido por antígeno, [135](#)

AICD *See* [Morte celular induzida por ativação \(AICD\)](#)

AID *See* [Desaminase induzida por ativação \(AID\)](#)

AIDS *See* [Síndrome de imunodeficiência adquirida \(AIDS\)](#)

AIRE *See* [Reguladores autoimunes \(AIRE\)](#)

Alças hipervariáveis, [261](#)

Alelos

definição de, [248](#)

exclusão, [88](#), [248](#)

Alérgenos, [248](#)

Alergias, [249](#)

Aloanticorpos, [249](#) *See also* [Anticorpos](#)

Aloantígenos, [249](#) *See also* [Antígenos](#)

Aloantissoro, [249](#) *See also* [Antissoro](#)

Aloenxertos *See* [Enxertos alogênicos](#)

Alorreatividade, [249](#) *See also* [Reatividade](#)

Alorreconhecimento direto, [256](#)

ALPS *See* [Síndrome linfoproliferativa autoimune \(ALPS\)](#)

Alvo mamífero de rapamicina (mTOR), [105](#)

Amiloide sérica A (SAA), [277](#)

Aminas biogênicas, [251](#)

Anafilatoxinas, [249](#)

Anafilaxia, [249](#)

Anergia

clonal, [253](#)

definição de, [175-177](#), [249](#)

Anergia clonal, [253](#) *See also* [Anergia](#)

Anticorpos humanizados, [261](#)

Anticorpos maternos, [167](#) *See also* [Anticorpos](#)

Anticorpos monoclonais, [76](#), [79f](#), [269](#) *See also* [Anticorpos](#)

Anticorpos naturais, [36](#), [270](#) *See also* [Anticorpos](#)

Anticorpos *See also* [Imunoglobulinas \(Ig\)](#)

afinidade de, [133-134](#), [134f](#)

aloanticorpos, [249](#)

aspectos dos, [77f](#)

autoanticorpos, [250](#)

células secretoras de anticorpos, [250](#)

citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), [35](#), [249](#)

definição de, [72](#), [249](#)

maternos, [167](#)

mecanismos efetores do, [151](#)

monoclonais, [77](#), [79f](#), [269](#)

naturais, [270](#)

propriedades de, [72](#), [73f](#)

regulação negativa de, [249](#)

repertório de, [249](#)

retroalimentação de, [249](#)

Antígenos, [4](#)

afinidade e, [76](#)

agrupamento induzido por antígeno, [135](#)

aloantígenos, [249](#)

antígeno A, [250](#)

- apresentação de, [49](#)
- captura de, [49](#)
- células apresentadoras de antígenos (APC) *See* [Células apresentadoras de antígenos \(APC\)](#)
- definição de, [250](#)
- dependentes de T, [279](#)
- diretos, [256](#)
- grupo sanguíneo
 - ABO, [202](#), [203f](#), [247](#)
 - Rh, [276](#)
- Grupo sanguíneo ABO, [202](#), [203f](#), [247](#)
- independentes de T, [279](#)
- na imunidade adaptativa, [71](#) *See also* [Imunidade adaptativa](#)
- não proteína, [133](#)
- oncofetais, [271](#)
- processamento de, [250](#)
- próprios, [177-178](#), [180-181](#)
- proteína endocitada, [137](#)
- purificados, vacinas, [274](#) *See also* [Vacinas](#)
- reconhecimento de, [71](#)
- respostas imunológicas ao transplante e, [197-198](#) *See also* [Respostas imunológicas ao transplante](#)
- superantígenos, [99](#), [278](#)
- tolerogênicos, [280](#)
- transportador associado ao processamento de antígeno (TAP), [280](#)
- tumor, [190-191](#), [191f](#), [281](#) *See also* [Respostas imunes ao tumor](#)
- xenoantígenos, [282](#)
- Antígenos dependentes de T, [278](#) *See also* [Antígenos](#)
- Antígenos de transplante tumor-específicos (TSTA), [281](#)
- Antígenos do grupo sanguíneo Rh, [276](#) *See also* [Antígenos](#)
- Antígenos dos grupos sanguíneos ABO, [202](#), [203f](#), [247](#) *See also* [Antígenos](#)
- Antígenos independentes de T, [279](#) *See also* [Antígenos](#)
- Antígenos leucocitários humanos (HLA)
 - definição de, [55](#), [196](#), [261](#)
 - HLA-DM molécula de troca de peptídeo, [260](#)
 - tipagem de, [280](#)
 - transplante e, [196-197](#)
- Antígenos não proteicos, [132](#) *See also* [Antígenos](#)
- Antígenos próprios, [177](#), [180](#) *See also* [Antígenos](#)

Antígenos proteicos endocitados, [137](#) *See also* [Antígenos](#)

Antígenos tolerogênicos, [279](#) *See also* [Antígenos](#)

Antissoro

aloantissoro, [249](#)

definição de, [250](#)

AP-1 *See* [Proteína de ativação 1 \(AP-1\)](#)

APC *See* [Células apresentadoras de antígenos \(APC\)](#)

Apoptose, [115](#), [250](#)

Apresentação cruzada, [65](#), [255](#)

Apresentação de antígenos direta, [256](#)

Apresentação de antígenos indireta, [264](#)

APS-1 *See* [Síndrome poliendócrina autoimune \(APS-1\)](#)

Áreas parafoliculares, [139](#)

Arteriosclerose, enxerto, [259](#) *See also* [Enxertos](#)

Artrite reumatoide (RA), [185f](#), [276](#)

Asma brônquica, [251](#)

Ataxia-telangiectasia, [233](#)

Aterosclerose, [27-29](#)

Ativação alternativa de macrófagos, [33](#), [125](#), [249](#), [268](#)

Ativação de macrófagos clássica, [33](#), [125](#), [253](#), [268](#)

Ativação do complemento, [158-161](#) *See also* [Sistema complemento](#)

definição de, [158](#)

vias de, [158-161](#)

alternativa, [37-38](#), [37f](#), [158](#), [249](#)

clássica, [37-38](#), [37f](#), [161](#), [253](#)

comparações da, [158](#), [159f](#)

definição de, [158](#)

definição de, [249](#)

lectina, [37-38](#), [37f](#), [161](#)

regulação da, [163-164](#)

Ativação do macrófago

alternativa, [125](#)

clássica, [125](#), [253](#)

definição de, [268](#)

Ativadores policlonais, [273](#)

Atopia, [250](#)

ATP *See* [Trifosfato de adenosina \(ATP\)](#)

Autoanticorpos, [250](#) *See also* [Anticorpos](#)

Autofagia, [250](#)

Autoimunidade, [250](#)

Autotolerância, [277](#)

Avidez

definição de, [251](#)

reconhecimento de antígeno e, [76](#)

B

Baço, [233f](#), [278](#)

Bactérias piogênicas, [275](#)

BAFF *See* [Células B](#)

Bainha periarteriolar linfoide (PALS), [272](#)

Basófilos, [251](#)

BCR *See* [Células B](#)

Beta₂ (β₂)-microglobulina, [269](#)

BTK *See* [Tirosina cinase de Bruton \(BTK\)](#)

C

C1, [159f](#), [252](#)

C3, [135](#), [252](#)

C3 convertase, [159f](#), [252](#)

C5 convertase, [252](#)

Cadeia invariante (Ii), [265](#)

Cadeias

invariante (Ii), [265](#)

junção (J), [266](#)

leve substituta, [87](#), [278](#)

mudança de classe de cadeia pesada, [21](#), [76](#), [132](#), [152-154](#)

peptídeos de cadeia invariante associados à classe II (CLIP), [253](#)

polipeptídeo, [74](#)

zeta (z), [97-99](#), [282](#)

Cadeias de polipeptídeos, [74](#)

Cadeias leves, [87](#), [277](#)

Cadeia zeta (z), [97](#), [282](#)

Calcineurina, [103](#), [252](#)

Calmodulina, [103](#)

Camundongo com imunodeficiência combinada grave (SCID), [276](#)

Camundongo *knockout*, [266](#) *See also* [Linhagens de camundongos](#)

Camundongo SCID *See* [Camundongo com imunodeficiência combinada grave \(SCID\)](#)

Camundongos *nude*, [271](#) *See also* [Linhagens de camundongos](#)

Camundongos transgênicos de receptor de célula T (TCR), [278](#) *See also* [Linhagens de camundongos](#)

Captura de antígeno, [49](#) *See also* [Antígenos](#)

Cascatas

definição de, [105](#)

enzimáticas, [37-38](#)

proteína cinase ativada por mitógeno (MAP-cinase), [269](#)

Cascatas de MAP-cinase *See* [Cascata de proteína cinase ativada por mitógeno \(MAP-cinase\)](#)

Cascatas de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP-cinase), [105](#), [269](#)

Cascatas enzimáticas, [37](#)

Caspases

caspase-1, [28](#)

definição de, [126](#), [252](#)

tolerância imunológica e, [180](#)

Catelicidinas, [30](#), [252](#)

Catepsinas, [252](#)

CCP *See* [Proteína cinase C \(PKC\)](#)

CCR7, [17](#), [139](#)

CDR *See* [Regiões determinantes de complementaridade \(CDR\)](#)

Células apresentadoras de antígeno (APC)

definição de, [250](#)

funções de, [13](#), [50](#)

profissionais, [274](#)

Células apresentadoras de antígenos profissionais (APC), [274](#)

Células B

B-1, [36](#), [133](#), [133f](#), [251](#)

complexo receptor de célula B (BCR), [135](#)

definição de, [251](#)

fator de ativação das células B (BAFF), [283](#)

foliculares, [133](#), [251](#)

funções de, [72](#)

receptores (BCR), [251](#)

receptores de antígenos em, [72-80](#)

subgrupo de, [133](#), [251](#)

- zona marginal, [133](#), [251](#)
- Células B de alta afinidade, [146](#), [147f](#)
- Células B maduras, [88](#), [269](#)
- Células de Langerhans, [266](#)
- Células de memória, [18](#) *See also* [Linfócitos de memória](#)
 - células B, [131](#), [132f](#), [145](#)
 - células T, [96](#)
 - definição de, [269](#)
 - imunidade humoral e, [170](#)
- Células dendríticas (DC), [256](#)
- Células dendríticas foliculares (FDC), [145](#), [258](#)
- Células dendríticas plasmocitoides, [44](#)
- Células efetoras, [257](#)
- Células epiteliais tímicas, [279](#)
- Células *killer* ativadas por linfocina (LAK), [268](#)
- Células *natural killer* (NK), [36](#)
 - definição de, [270](#)
 - imunidade humoral e, [157](#), [157f](#)
- Células indutoras do tecido linfoide, [268](#)
- Células LAK *See* [Células *killer* ativadas por linfocina \(LAK\)](#)
- Células M, [268](#)
- Células NFAT *See* [Fator nuclear de células T ativadas \(NFAT\)](#)
- Células NK *See* [Células *natural killer* \(NK\)](#)
- Células NK-T *See* [Células T *natural killer* \(células NK-T\)](#)
- Células pré-B, [87](#), [87f](#), [273](#)
- Células pré-T, [273](#)
- Células pró-B, [87](#), [87f](#), [273](#)
- Células pró-T, [250](#), [273](#)
- Células T auxiliares, [260](#)
 - ativação das, [139](#)
 - funções das, [138-145](#), [139f](#)
 - mecanismos das, [141](#), [141f](#)
 - migração das, [139](#)
- Células T auxiliares foliculares (T_{FH}), [258](#), [279](#)
- Células T duplo-negativas, [89](#), [257](#)
- Células T duplo-positivas, [89](#), [257](#)
- Células T *natural killer* (células NK-T), [78](#), [270](#)

Celulas T reguladoras, [275](#)

Células-tronco, [278](#)

Células-tronco hematopoiéticas

- definições de, [260](#)
- transplante de, [260](#)

Células T_H1, [110](#), [111f](#), [124](#), [279](#)

Células T_H17, [110](#), [124](#), [279](#)

Células T_H2, [110](#), [124](#), [279](#)

Células T supressoras, [277](#)

Célula T auxiliar folicular (T_{FH}), [143](#), [258](#)

Célula T única positiva, [90](#)

Centro germinativo, [139](#), [141](#), [142](#), [259](#)

Cestimulação, [280](#)

Choque

- anafilático, [249](#)
- séptico, [40](#)
- síndrome do choque tóxico, [280](#)

Choque anafilático, [249](#)

Choque séptico, [40](#), [277](#)

Ciclosporina, [255](#)

Cinase regulada por sinal extracelular (ERK), [103](#)

Citidina, [247](#)

Citocinas

- abreviações de, [283](#)
- definição de, [255](#)
- família interleucina-1 (IL-1), [283](#)
- família tipo, [1](#), [283](#)
- família tipo, [2](#), [283](#)
- fator transformante de crescimento- β (TGF- β), [283](#)
- principais, [283](#)
- superfamília de fator de necrose tumoral (TNFSF), [283](#)
- visão geral de, [283](#)

Citomegalovírus, [128f](#)

Citometria de fluxo, [258](#)

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), [35](#), [249](#)

c-Jun amino (N)-terminal cinase (JNK), [105](#)

CLIP *See* [Peptídeos de cadeia invariante associados à classe II \(CLIP\)](#)

Clones, [72](#), [254](#)

CMI *See* [Imunidade mediada por células \(CMI\)](#)

Coestimuladores, [46](#), [100](#), [255](#)

Colectinas, [38](#), [254](#)

Compatibilidade cruzada, [255](#)

Complemento, [158](#), [254](#)

Complexo BCR *See* [Células B](#)

Complexo de ataque à membrana (MAC)

definição de, [269](#)

imunidade humoral e, [161](#)

Complexo do receptor da célula pré-B (pré-BCR), [87](#)

Complexo imune, [262](#)

Complexo principal de histocompatibilidade (MHC)

definição de, [268](#)

moléculas

classe I, [253](#)

classe II, [253](#)

definição de, [268](#)

reconhecimento de antígeno e, [50](#), [50f](#)

restrição, [269](#)

tetrâmero, [269](#)

Componente secretor, [276](#)

Controladores de elite, [239](#)

Correceptores, [255](#)

Cross-priming, [255](#)

CRP *See* [Proteínas C-reativas \(CRP\)](#)

CR *See* [receptores do complemento \(CR\)](#)

CSF *See* [Fatores estimuladores de colônias \(CSF\)](#)

CTL *See* [Linfócitos T citotóxicos/citolíticos \(CTL\)](#)

CVID *See* [Imunodeficiência comum variável \(CVID\)](#)

CXCR5, [15-17](#), [141](#)

D

DAG *See* [Diacilglicerol \(DAG\)](#)

DAMP *See* [Padrões moleculares associados a danos \(DAMP\)](#)

Danos celulares, [25](#)

DC *See* [Células dendríticas \(DC\)](#)

Dectinas, [27](#), [256](#)

Defensinas, [29](#), [122](#), [256](#)

Deficiências de adesão do leucócito (LAD), [42](#), [230](#), [232f](#), [267](#)

Deficiência seletiva de imunoglobulina (Ig), [276](#)

Definições, [247-282](#)

Deleção clonal, [253](#)

Desaminase induzida por ativação (AID), [142](#), [143f](#), [247](#)

Desenvolvimento dos repertórios imunológicos, [80-90](#), [81f](#)

Desoxirribonucleotidil transferase terminal (TdT), [85](#)

Dessensibilização, [256](#)

Desvio imune, [262](#)

Desvio imunológico, [262](#)

Determinantes

- definição de, [256](#)
- reconhecimento de antígeno e, [76](#)

DGC *See* [Doença granulomatosa crônica \(DGC\)](#)

Diabetes melito

- definição de, [281](#)
- tipo, [1](#), [184-186f](#), [281](#)
- tipo, [2](#), [28](#)

Diabetes melito tipo, [1](#), [184f](#), [281](#)

Diabetes melito tipo, [2](#), [28](#)

Diacilglicerol (DAG), [256](#)

Diferenciação, [96](#)

Difosfato de guanosina (GDP), [103](#)

DII *See* [Doença intestinal inflamatória \(DII\)](#)

Discriminação do próprio e não próprio, [171](#) *See also* [Tolerância imunológica](#)

Distribuição clonal, [71-72](#)

Diversidade combinatória (D), [83](#), [254](#) *See also* [Diversidade \(D\)](#)

Diversidade (D)

- combinatória, [83](#), [254](#)
- definição de, [256](#)
- em anticorpos *vs.* receptores de célula T (TCR), [72](#), [73f](#)
- geração de receptor de antígeno e, [81-87](#)
- imunidade adaptativa e, [81-87](#)
- juncional, [83](#), [266](#)
- mecanismos de, [83](#), [86f](#)

segmentos, [256](#)

Diversidade juncional (D), [84](#), [266](#) *See also* [Diversidade \(D\)](#)

Doadores, [196](#)

Doença de Crohn, [185f](#)

Doença do complexo imune, [262](#)

Doença do enxerto- *See also* [Enxertos](#)

Doença do soro, [277](#)

Doença granulomatosa crônica (CGD), [44](#), [230](#), [232f](#), [253](#)

Doença inflamatória imuno-mediada, [262](#)

Doença intestinal inflamatória (DII), [265](#)

Doenças autoimunes, [183](#), [250](#)

Doenças autoimunes geneticamente complexas, [185f](#)

Doenças de hipersensibilidade, [261](#)

Doenças ligadas ao X

- agamaglobulinemia, [227](#), [228f](#), [282](#)
- imunodeficiência combinada grave (SCID), [226](#), [227f](#), [228f](#)
- poliendocrinopatia e enteropatia (IPEX), [185f](#)
- síndrome de hiper-IgM, [142](#), [229](#), [282](#)

Domínio de oligomerização nucleotídica (NOD), [27](#)

Domínios, [72](#)

Domínios de homologia da Src, [278](#)

D *See* [Diversidade \(D\)](#)

dsRNA *See* [Ácido ribonucleico de dupla-hélice \(dsRNA\)](#)

DTH *See* [Hipersensibilidade de tipo tardio \(DTH\)](#)

E

EAE *See* [Encefalomielite autoimune experimental \(EAE\)](#)

EBV *See* [Vírus Epstein-Barr \(EBV\)](#)

Edema angioneurótico hereditário, [164](#)

Efeitos da irradiação, [233f](#)

Efeitos da quimioterapia, [233f](#)

ELISA *See* [Ensaio imunossorbente ligado à enzima \(ELISA\)](#)

Encefalopatia autoimune experimental (EAE), [257](#)

Endossomas, [26](#), [27f](#), [257](#)

Endotoxinas, [26](#), [257](#), [267](#)

Ensaio imunossorbente ligado à enzima (ELISA), [257](#)

Enxertos

- alogênicos, [196](#), [249](#)
- arteriosclerose, [259](#)
- autólogos, [250](#)
- definição de, [259](#)
- doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD), [202](#), [259](#)
- rejeição de, [259](#)
 - aguda, [200](#)
 - crônica, [200](#)
 - hiperaguda, [200](#)
 - mecanismos de, [199](#), [201f](#)
 - prevenção de, [200](#)
 - tratamento de, [200](#), [202f](#)
- singeneico, [196](#), [278](#)
- xenoenxertos, [196](#), [282](#)

Enxertos alogênicos, [196](#), [249](#) *See also* [Enxertos](#)

Enxertos autólogos, [250](#) *See also* [Enxertos](#)

Enxertos singeneicos, [196](#), [278](#) *See also* [Enxertos](#)

Enxertos xenogênicos *See* [Xenoenxertos](#)

Eosinófilos, [42](#), [257](#)

Epítomos, [20](#), [76](#), [78](#), [257](#)

Epítomos imunodominantes, [78](#), [262](#)

ERK *See* [Cinase regulada por sinal extracelular \(ERK\)](#)

Esclerose múltipla (MS), [185f](#)

E-selectina, [41](#), [120f](#), [287](#)

Espécies reativas de oxigênio (ROS), [42-44](#), [275](#)

Especificidade, [278](#)

Estados antivirais, [44](#)

Exclusão alélica, [88](#), [248](#)

Expansão clonal, [96](#), [132](#), [253](#)

Explosão respiratória, [276](#)

F

Fab (fragmento de ligação de antígeno), [74](#)

FACS *See* [Separador celular ativado por fluorescência \(FACS\)](#)

Fagocitose, [272](#)

Fagócitos mononucleares, [269](#)

Fagolisossomas, [42](#)

Fagossomas, [42](#), [122](#), [156](#), [272](#)

Família de fator nuclear κ B (NF- κ B), [27](#)

Família de receptores acoplados à proteína G, [259](#)

Família NF- κ B *See* [Família de fator nuclear \$\kappa\$ B \(NF- \$\kappa\$ B\)](#)

FAS, [185f](#)

Fase efetora, [257](#)

Fator autócrino, [250](#)

Fatores de células-tronco (ligante c-Kit), [253](#)

Fatores de necrose tumoral (TNF)

- Fator de necrose tumoral- β (TNF- β), [268](#)
- Fatores associados ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAF), [280](#)
- superfamília-13B (TNFSF13B), [283](#)
- superfamília-1 (TNFSF1), [283](#)
- Superfamília de fator de necrose tumoral (TNFSF), [281](#)
- Superfamília de receptor de fator de necrose tumoral (TNFRSF), [281](#)
- TNF- α , [283](#)
- TNF- β , [283](#)

Fatores estimuladores de colônias (CSF)

- definição de, [254](#)
- imunidade inata e, [31](#)

Fatores hereditários, [183-184](#)

Fatores reguladores de interferons (IFR), [26-27](#), [265](#)

Fator estimulante de colônias de granulócito (G-CSF), [259](#), [283](#)

Fator estimulante de colônias de granulócito-macrófago (GM-CSF), [259](#), [283](#)

Fator estimulador de colônias de monócitos (M-CSF), [269](#), [283](#)

Fator nuclear de células T ativadas (NFAT), [103](#), [271](#)

Fator parácrino, [271](#)

FDC *See* [Células dendríticas foliculares \(FDC\)](#)

Fenda de ligação do peptídeo, [272](#)

Ficolinas, [258](#)

Fito-hemaglutinina (PHA), [99](#)

- definição de, [273](#)
- imunidade mediada por células e, [99](#)

Flagelina, [26](#)

Folículos, [15](#), [258](#)

Folículos linfóides, [268](#)

Fosfatase, [272](#)

Fosfatidilinositol-3 (PI-3) cinase, [105](#)

Fosfato-1 de esfingosina fosfolipídica (SIP), [119](#)

Fosfolipase C γ (PLC γ)

definição de, [272](#)

Fosforização, [72](#)

FOXP3, [184](#), [185f](#), [258](#)

Função leucocitária associada ao antígeno 1 (LFA-1), [99-100](#)

Funções efetoras, [72](#), [73f](#)

Fundamentos de imunologia

captura/apresentação de antígeno, [49](#)

hipersensibilidade, [207](#)

imunidade humoral, mecanismos efetores da, [151](#)

imunidade inata, [23](#)

imunidade mediada por células (CMI)

imunodeficiências adquiridas *vs.* congênitas, [225](#)

mecanismos efetores da, [117](#)

moléculas de grupo de diferenciação (CD), [287](#)

nomenclatura, [247-282](#)

principais citocinas, [287](#)

reconhecimento de antígeno, [71](#)

respostas imunes ao tumor/transplante, [189](#)

respostas imunes da, [93](#)

respostas imunes da, [131](#)

sistema imunológico, [1](#)

tolerância imunológica, [171](#)

G

GALT *See* [Tecido linfoide associado ao intestino \(GALT\)](#)

GATA-3

definição de, [259](#)

imunidade mediada por células e, [111](#)

Gatilhos ambientais, [182](#)

G-CSF *See* [Fator estimulante de colônias de granulócitos \(G-CSF\)](#)

GDP *See* [Difosfato de guanosina \(GDP\)](#)

Genes ativadores de recombinação (RAG)

definição de, [275](#)

RAG-1, [84](#), [275](#)

RAG-2, [84](#), [275](#)
Genes de respostas imunes (Ir), [262](#)
Genes de sucessibilidade, [182](#)
Genes Ir *See* [Genes de resposta imunológica \(Ir\)](#)
Glicanos fúngicos, [26](#)
Glomerulonefrite, [259](#)
Glossário, [247-282](#)
GM-CSF *See* [Fator estimulante de colônias de granulócito-macrófago \(GM-CSF\)](#)
Gota, [28](#)
Granulomas, [259](#)
Granzima, [259](#)
Granzimas, [126](#)
Grupo de caixa 1 de alta mobilidade (HMGB1), [255](#)
GTP *See* [Trifosfato de guanossina, \(GTP\)](#)
GVHD *See* [Doença do enxerto-versus-hospedeiro \(GVHD\)](#)

H

HAART *See* [Terapia antirretroviral altamente reativa \(HAART\)](#)
Haemophilus influenzae, [140](#), [254](#), [274](#)
Haplótipos, [260](#)
Haptenos, [141](#), [260](#)
Helmintos
 definição de, [260](#)
 doenças, [157-158](#)
 parasitas, [111](#), [111f](#)
Hematopoiese, [260](#)
Hemoglobinúria paroxística noturna, [164](#)
HEV *See* [Vênulas endoteliais altas \(HEV\)](#)
Híbridomas, [77](#), [79f](#), [261](#)
Hipermutação somática, [145](#), [277](#)
Hipersensibilidade, [207-221](#)
 aspectos da, [207](#)
 ativação de anticorpos IgE, [209](#)
 ativação de células T_H2, [209](#)
 autoimunidade e, [207](#)
 definição de, [208f](#), [209](#)
 doenças autoimunes e, [207](#)

- sequência de eventos da, [209](#), [210-211f](#)
- tipo 1 (hipersensibilidade imediata), [209-214](#)
- tipos de reação
 - classificação de, [207-208f](#), [209](#)
 - definição de, [207](#)
 - tipo tardio (DTH), [265](#)
- Hipersensibilidade do tipo tardio (DTH), [124](#), [256](#)
- Hipersensibilidade imediata, [261](#)
- Hipótese de dois sinais, [281](#)
- Hipótese de seleção clonal, [254](#)
- Histaminas, [260](#)
- HIV *See* [Vírus da imunodeficiência humana \(HIV\)](#)
- HLAs *See* [Antígenos leucocitários humanos \(HLA\)](#)
- HMGB1 *See* [Grupo de caixa 1 de alta mobilidade \(HMGB1\)](#)
- Homeostase, [21](#), [115](#), [260](#)
- Homing* de linfócitos, [119](#), [267](#)
- Hospedeiros, [196](#)
- HSV *See* [Herpes-vírus simples \(HSV\)](#)

I

- ICAM-1 *See* [Molécula-1 de adesão intercelular \(ICAM-1\)](#)
- IFN *See* [Interferons \(IFN\)](#)
- IFR *See* [Fatores regulatórios de interferon \(IFR\)](#)
- IGIV *See* [Imunoglobulina intravenosa \(IVIG\)](#)
- Ignorância clonal, [253](#)
- Ig *See* [Imunoglobulinas \(Ig\)](#)
- ITAM *See* [Motivos de ativação do imunorreceptor via tirosina \(ITAM\)](#)
- IL *See* [Interleucinas \(IL\)](#)
- Immunoblots*, [262](#)
- Imunidade, [262](#)
- Imunidade adaptativa, [71](#), [248](#)
 - anticorpos, [73f](#), [74-78](#), [75f](#)
 - aspectos da, [82f](#)
 - considerações da, [71-72](#), [90](#)
 - definição de, [71](#), [74](#)
 - desenvolvimento dos repertórios imunológicos, [80-90](#), [81f](#)
 - diversidade (D), [83-87](#) *See also* [Diversidade \(D\)](#)

reconhecimento de antígenos em, [71](#) *See also* [Antígenos](#)
sistema complemento e, [158-164](#), [159f](#) *See also* [Sistema complemento](#)
vs. imunidade inata, [23-24](#) *See also* [Imunidade inata](#)

Imunidade ativa, [247](#)

Imunidade de célula modificada, [189](#)

Imunidade de células estranhas, [189](#)

Imunidade de células não infecciosas, [189](#)

Imunidade humoral

antígenos independentes de T, [146](#)

apresentação de antígenos, [140](#), [140f](#)

ativação de linfócito B, [132-138](#), [138f](#)

ativação de linfócitos T auxiliares, [139](#)

citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), [157](#), [157f](#)

definição de, [131](#), [151](#), [261](#)

evasão de microrganismos, [167](#), [167f](#)

fagocitose, [156f](#), [157](#)

fases da, [132-135](#), [132f](#)

funções de anticorpos, [152](#), [153-154f](#), [164-166](#)

funções dos linfócitos T auxiliares, [137](#), [139f](#)

imunidade da mucosa, [166](#), [167f](#)

imunidade neonatal, [166](#)

imunidade secretora, [166](#)

maturação de afinidade, [145](#), [146f](#)

mecanismos dos linfócitos T auxiliares, [141](#), [141f](#)

mecanismos efetores da, [151](#)

migração dos linfócitos T auxiliares, [139](#)

neutralização de microrganismos, [152](#), [155f](#)

neutralização de toxinas, [154](#), [155f](#)

opsonização mediada por anticorpos, [156f](#), [157](#)

primária, [132](#), [134f](#)

reações da imunoglobulina-E (IgE), [157-158](#), [158f](#)

reações mediadas por eosinófilos, [157-158](#), [158f](#)

reações mediadas por mastócitos, [157-158](#)

reconhecimento de antígenos, [132](#), [132f](#)

regulação da, [148](#)

respostas de anticorpos, [146](#)

respostas imunes da, [131](#)

retroalimentação de anticorpo, [148](#), [149f](#)
revisões da, [150](#)
secundária, [132](#), [134f](#)
sinalização induzida por antígeno, [135](#), [136f](#)
sistema complemento, [158-164](#), [159f](#) *See also* [Sistema complemento](#)
tipos de, [132-135](#)
troca de isótipo de cadeia pesada, [142](#), [143-144f](#)
vacinas e, [168](#) *See also* [Vacinas](#)
visão geral da, [131](#), [148](#)
visão geral da, [151](#)

Imunidade inata, [23](#)

aspectos da, [24-26](#), [24f](#)
barreiras epiteliais, [30](#)
células dendríticas, [38-40](#), [39f](#)
células *natural killer* (NK), [34-36](#), [34f](#)
citocinas, [37-38](#), [37f](#)
componentes da, [28-29f](#)
dectinas, [29](#)
defesa antiviral, [24](#), [44](#)
definição de, [23](#), [265](#)
destruição de microrganismos, [42-44](#), [43f](#)
especificidade da, [24-26](#), [24f](#)
evasão de microrganismos da, [45](#), [45f](#)
fagócitos, [31-33](#), [32f](#)
fagocitose, [42-44](#), [43f](#)
fundamentos da, [23-24](#), [47](#)
inflamação, [24](#), [40-44](#), [41f](#)
linfócitos, [30](#), [31f](#)
macrófagos, [31-33](#)
mastócitos, [31-34](#), [32f](#)
monócitos, [31-33](#)
neutrófilos, [31-33](#), [31f](#)
proteínas plasmáticas, [38](#)
reações de, [40-45](#)
receptor de manose, [29](#)
receptores celulares para, [26-29](#), [27f](#)
receptores similares a NOD (NLR), [27-29](#)

receptores tipo Toll (TLR), [26-27](#)

recrutamento, [41-42](#), [42f](#)

regulação da resposta imune, [44](#), [44f](#)

sistema complemento, [25](#), [29-40](#)

vs. imunidade adaptativa, [23-25](#) *See also* [Imunidade adaptativa](#)

Imunidade mediada por células (CMI)

ativação de macrófagos, [122-124](#), [123f](#)

células efectoras, [109-114](#), [109f](#)

coestimulação de antígenos, [97-102](#), [100f](#)

declínio de, [115](#)

definição de, [4](#), [5f](#), [117](#), [252](#)

diferenciação das células T, [109-114](#)

expansão clonal, [108](#), [108f](#)

fases de resposta das células T, [94-97](#), [94f-96f](#)

funcional, [105-115](#)

linfócitos T citotóxicos (CTL), [117-118](#)

mecanismos efetores da, [117](#)

migração dos linfócitos T, [119-121](#), [118f](#)

moléculas de adesão e, [99-100](#)

reconhecimento dos antígenos, [97-102](#)

resistência dos microrganismos patogênicos, [127-129](#), [128f](#)

respostas imunes de, [93](#)

tipos de reação, [117-118](#), [118f](#)

transdução de sinal, [104f](#)

visão geral da, [117](#), [129-130](#)

Imunidade nativa, [4](#), [23](#) *See also* [Imunidade inata](#)

Imunidade natural, [4](#), [23](#) *See also* [Imunidade inata](#)

Imunidade neonatal, [271](#)

Imunidade passiva, [271](#)

Imunidade tumoral, [281](#) *See also* [Respostas imunes ao tumor](#)

Imunodeficiência adquirida, [225](#) *See also* [Imunodeficiências](#)

Imunodeficiência combinada grave autossômica (SCID), [227](#), [227-228f](#)

Imunodeficiência combinada grave (SCID), [226](#), [227f](#), [228f](#), [276](#)

Imunodeficiência congênita

anormalidades de, [233](#)

causas da, [226](#)

defeitos da ativação de, [229-230](#), [230f](#)

- defeitos da imunidade inata, [230-233](#), [232f](#)
- defeitos de maturação de, [226-229](#), [227f](#)
- defeitos na função de, [229-230](#)
- definição de, [254](#), [263](#), [274](#)
- linfócitos *See also* [Linfócitos](#)
- Imunodeficiência primária, [225](#), [254](#), [274](#) *See also* [Imunodeficiência congênita](#)
- Imunodeficiências
 - adquiridas *vs.* congênitas, [225](#)
 - definição de, [262](#)
 - doenças, [225](#), [226f](#)
- Imunodeficiência secundária, [233](#), [247](#), [276](#) *See also* [Imunodeficiência adquirida](#)
- Imunodeficiência variável comum (CVID), [229](#)
- Imunofluorescência, [262](#)
- Imunógenos, [262](#)
- Imunoglobulina intravenosa (IVIG), [157](#)
- Imunoglobulinas (Igs) *See also* [Anticorpos](#)
 - A (IgA), [77f](#)
 - aspectos da, [77f](#)
 - cadeias *See also* [Cadeias](#)
 - leves, [263](#)
 - pesadas, [263](#)
 - D (IgD), [73f](#), [74](#), [75f](#), [77f](#), [132](#)
 - definição de, [72](#), [263](#)
 - domínios da, [74](#), [263](#)
 - E (IgE), [77f](#)
 - expressão da, [83](#), [85f](#), [87f](#)
 - G (IgG), [77f](#)
 - M (IgM), [73f](#), [74](#), [75f](#), [77f](#), [132](#)
 - recombinação da, [83](#), [85f](#)
 - superfamília, [74](#), [263](#)
- Imuno-histoquímica, [263](#)
- Imunoprecipitação, [264](#)
- Imunossupressão, [264](#)
- Imunoterapia, [264](#)
- Infecções bacterianas recorrentes piogênicas, [232f](#)
- Inflamação, [124](#), [264](#)
- Inflamação imune, [262](#)

Inflamassomas, [27](#), [264](#)

Inibidores C1 (C1 INH), [252](#)

iNOS *See* [Óxido nítrico sintase induzível \(iNOS\)](#)

Integrinas, [41](#), [99](#), [265](#)

Interferons (IFN), [24](#) *See also* [Citocinas](#)

definição de, [265](#)

interferon- α (IFN- α), [39f](#), [44](#), [283](#)

interferon- β (IFN- β), [39f](#), [44](#), [283](#)

interferon- γ (IFN- γ), [32f](#), [33-34](#), [39f](#), [106f](#), [111](#), [122-124](#)

Interleucinas (IL)

definição de, [265](#)

interleucina-10 (IL-10), [45](#), [111](#)

interleucina-12 (IL-12), [34](#), [34f](#), [39f](#), [114](#), [123f](#), [283](#)

interleucina-13 (IL-13), [33](#), [33f](#), [111](#), [125](#), [211](#), [283](#)

interleucina-15 (IL-15), [34](#), [39f](#), [283](#)

interleucina-17 (IL-17), [106f](#), [110](#), [283](#)

interleucina-18 (IL-18), [39f](#), [44](#)

interleucina-1 (IL-1), [39f](#), [40](#), [99f](#), [114](#)

interleucina-1 β (IL-1 β), [28](#), [30f](#), [283](#)

interleucina-21 (IL-21), [141](#), [283](#)

interleucina-22 (IL-22), [113](#), [113f](#), [283](#)

interleucina-23 (IL-23), [114](#), [283](#)

interleucina-27B (IL-27B), [283](#)

interleucina-2 (IL-2), [96f](#), [103](#), [106-107](#), [177](#), [283](#)

interleucina-4 (IL-4), [33](#), [33f](#), [106f](#), [111](#), [125](#), [283](#)

interleucina-5 (IL-5), [106f](#), [124](#), [158f](#), [283](#)

interleucina-6 (IL-6), [39f](#), [46](#), [53f](#), [114](#), [283](#)

interleucina-7 (IL-7), [81](#), [89-90](#), [283](#)

IP-3 *See* [1, 4, 5-trifosfato de inositol \(IP-3\)](#)

IPEX *See* [Doenças ligadas ao cromossomo X](#)

Isótipos

definição de, [266](#)

troca, [21](#), [76](#), [142-144](#), [143f](#), [152-154](#), [261](#)

ITIMs *See* [Motivos de inibição do imunorreceptor via tirosina \(ITIM\)](#)

J

J *See* [Junção \(J\)](#)

Junção (J)

cadeias, [266](#)

definição de, [83-87](#)

segmentos, [83](#), [86f](#), [266](#)

K

KIR *See* [Receptores *killer* semelhantes à imunoglobulina \(KIR\)](#)

L

LAD *See* [Deficiências da adesão leucocitária \(LAD\)](#)

Lâmina própria, [266](#)

Lck, [266](#)

Lectina, [26-27](#)

Lectina ligadora de manose (MBL), [37](#), [268](#)

Lectina tipo C, [255](#)

Legionella pneumophila, [127-129](#)

Leishmania, [267](#)

Leishmania major, [125](#)

LES *See* [Lúpus eritematoso sistêmico \(LES\)](#)

Leucemia, [267](#)

Leucócitos PMN *See* [Leucócitos polimorfonucleares \(PMN\)](#)

Leucócitos polimorfonucleares (PMN), [31](#), [271](#) *See also* [Neutrófilos](#)

Leucotrienos, [267](#)

LFA-1 *See* [Função leucocitária associada ao antígeno 1 \(LFA-1\)](#)

Ligação cruzada de receptor, [135](#), [136f](#)

Ligante c-Kit, [253](#)

Ligante de Fas (CD95), [126](#), [257](#)

Linfa, [267](#)

Linfocinas, [268](#)

Linfócitos

anormalidades dos, [233](#)

B *See* [Células B](#)

captura de antígeno e, [49](#)

defeitos da ativação dos, [229-230](#), [232f](#)

defeitos da maturação de, [226-229](#), [227f](#)

defeitos na função dos, [229-230](#)

definição de, [268](#)

estabilização, [268](#)

- granular grande, [266](#)
- imunidade inata e, [36](#) *See also* [Imunidade inata](#)
- intraepitelial, [30](#), [265](#)
- maturação, [267](#)
- migração, [267](#)
- moléculas de grupo de diferenciação (CD) *See* [Moléculas de grupo de diferenciação \(CD\)](#)
- recirculação, [267](#)
- reconhecimento de antígeno, [50](#), [50f](#)
- repertório, [268](#)
- visão geral dos, [49-50](#), [68](#)
- Linfócitos autorreativos, [184](#)
- Linfócitos B imaturos, [88](#), [261](#)
- Linfócitos de infiltração do tumor (TIL), [281](#)
- Linfócitos de memória, [269](#)
- Linfócitos granulares grandes, [266](#)
- Linfócitos intraepiteliais
 - definição de, [265](#)
 - linfócitos T, [30](#), [265](#)
- Linfócitos T, [278](#)
- Linfócitos T citotóxicos/citolíticos (CTL), [190](#), [192f](#), [255](#)
- Linfócitos virgens
 - B, [46](#), [132](#)
 - definição de, [269](#)
 - T, [46](#)
- Linfoma de Burkitt, [251](#)
- Linfomas, [268](#)
- Linfonodos, [120f](#), [267](#)
- Linfotoxinas (LT), [268](#)
- Linfotoxina- α (LT α), [283](#)
- Linfotoxina- $\alpha\beta$ (LT $\alpha\beta$), [283](#)
- Linhagens de camundongos
 - congênica, [254](#)
 - knockout*, [266](#)
 - nude*, [271](#)
 - pura, [264](#)
 - transgênico, [280](#)
 - transgênico de receptor decélula T (TCR), [278](#)

Linhagens de camundongos congênicas, [254](#) *See also* [Linhagens de camundongos](#)
Linhagens de camundongos puras, [264](#) *See also* [Linhagens de camundongos](#)
Linhagens de camundongos transgênicos, [279](#) *See also* [Linhagens de camundongos](#)
Linha germinativa
 codificando, [25](#)
 organização, [80f](#), [259](#)
 reconhecimento de padrão codificado, [25](#)
Lipossacarídeos (LPS), [25](#), [267](#) *See also* [Endotoxinas](#)
Lisossomos, [268](#)
Listeria monocytogenes, [45](#), [122](#), [122f](#), [127-129](#)
Locais imunologicamente privilegiados, [264](#)
LPS *See* [Lipopolissacarídeo \(LPS\)](#)
L-selectina, [287](#)
LT *See* [Linfotoxinas \(LT\)](#)
Lúpus eritematoso sistêmico (LES), [185f](#), [278](#)
Lúpus *See* [Lúpus eritematoso sistêmico \(LES\)](#)

M

Macrófagos M1, [268](#)
Macrófagos M2, [268](#)
MAC *See* [Complexo de ataque à membrana \(MAC\)](#)
MALT *See* [Tecido linfoide associado à mucosa \(MALT\)](#)
Manose
 receptores, [29](#), [268](#)
 resíduos terminais, [25](#)
Mastócitos, [269](#)
MBL *See* [Lectina de ligação à manose \(MBL\)](#)
M-CSF *See* [Fator estimulador de colônias de monócitos \(M-CSF\)](#)
Mecanismos efetores
 da imunidade humoral, [151](#)
 da imunidade mediada por células (CMI), [117](#)
Medula óssea
 definição de, [251](#)
 maturação/seleção dos linfócitos B na, [87](#)
 transplante, [251](#), [260](#)
Medula *See* [Medula óssea](#)
Melhoradores, [257](#)

Memória, [269](#)

Memória imunológica, [25](#), [264](#)

MHC *See* [Complexo principal de histocompatibilidade \(MHC\)](#)

Microglobulina β_2 , [269](#)

Microrganismos atenuados, [168-169](#)

Mieloma múltiplo, [270](#)

Mimetismo molecular, [184](#), [269](#)

MLR *See* [Reações leucocitárias mistas \(MLR\)](#)

Modificadores da resposta biológica, [251](#)

Moléculas CD, [252](#) *See also* [Moléculas de grupos de diferenciação \(CD\)](#)

Moléculas de adesão

definição de, [248](#)

imunidade mediada por células e, [99-100](#)

Moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1), [99](#)

Moléculas do grupo de diferenciação (CD), [287](#)

antígeno 2 associado à função linfocitária (LFA-2), [287](#)

aspectos de, [287](#)

CD1, [36](#), [287](#)

CD152, [176](#), [287](#)

CD154, [101](#), [122-124](#), [287](#)

CD16, [35](#), [156f](#), [287](#)

CD18, [232f](#), [287](#)

CD19, [137f](#), [287](#)

CD20, [194](#), [216](#), [287](#)

CD21, [137](#), [287](#)

CD25, [177-178](#), [185f](#), [287](#)

CD28, [99f](#), [100-101](#), [287](#)

CD3, [73f](#), [287](#)

CD32, [156f](#), [287](#)

CD35, [161](#), [164f](#), [287](#)

CD40, [55f](#), [101](#), [287](#)

CD4, [25](#), [287](#)

CD46, [164f](#), [287](#)

CD5, [287](#)

CD59, [164f](#), [287](#)

CD62L (L-selectina), [119](#), [287](#)

CD64, [156f](#), [287](#)

- CD69, [103f](#), [287](#)
- CD80, [100-101](#), [287](#)
- CD8, [25](#), [287](#)
- CD81, [137f](#), [287](#)
- CD86, [100-101](#), [287](#)
- CD94, [36](#), [287](#)
- CD95, [126](#), [178](#), [287](#)
- definição de, [252](#)
- listagem completa de, [287](#)
- visões gerais de, [287](#)

Moléculas H-2, [260](#)

Monócitos, [269](#)

Morte celular induzida por ativação (AICD), [247](#)

Morte celular programada, [273](#)

Motivos de ativação do imunorreceptor via tirosina (ITAM), [35](#), [102](#), [135](#), [264](#)

Motivos de inibição do imunorreceptor via tirosina. (ITIM), [264](#)

MS *See* [Esclerose múltipla \(MS\)](#)

mTOR *See* [Alvo mamífero de rapamicina \(mTOR\)](#)

Multivalência *See also* [Polivalência](#)

Mycobacterium spp, [128f](#), [270](#)

- M. leprosy*, [125](#)
- M. tuberculosis*, [127](#), [260](#), [270](#)

N

Não progressores em longo prazo, [239](#)

Neisseria meningitidis, [46f](#)

Neutrófilos, [271](#)

N-Formilmetionina, [259](#)

NLRPs *See* [Protótipos receptores tipo NOD \(NLRP\)](#)

NLR *See* [Receptores tipo NOD \(NLR\)](#)

NOD *See* [Domínio de oligomerização nucleotídica \(NOD\)](#)

Nomenclatura, [247-282](#)

NO *See* [Óxido nítrico \(NO\)](#)

NOS *See* [Óxido nítrico sintase \(NOS\)](#)

Nucleotídeos CpG, [255](#)

Nucleotídeos N, [270](#)

Nucleotídeos P, [270](#)

O

Oligonucleotídeos CpG não metilados, [26](#)
Opsoninas, [156](#), [271](#)
Opsonização, [38](#), [156f](#), [156](#), [271](#)
Órgão linfoide gerador, [259](#)
Órgãos linfoides terciários, [280](#)
Órgãos/tecidos linfoides periféricos, [139](#), [140f](#), [272](#)
Oxidase dos fagócitos, [42](#)
Óxido nítrico (NO), [42](#), [271](#)
Óxido nítrico sintase induzível (iNOS), [42](#), [264](#)
Óxido nítrico sintase (NOS), [271](#)

P

Padrões moleculares
 associados a danos (DAMP), [255](#)
 associados a patógenos (PAMP), [25](#), [27f](#), [41](#), [272](#)
Padrões moleculares associados a danos (DAMP), [25](#), [27f](#), [41](#), [255](#)
Padrões moleculares associados a patógeno (PAMP), [25](#), [27f](#), [41f](#), [272](#)
PALS *See* [Bainha linfoide periarteriolar \(PALS\)](#)
PAMP *See* [Padrões moleculares associados a patógenos \(PAMP\)](#)
Patogenicidade, [272](#)
PCR *See* [Reações em cadeia da polimerase \(PCR\)](#)
Pentraxinas, [272](#)
Peptídeos
 fenda de ligação do peptídeo, [272](#)
 moléculas de troca, [261](#)
Peptídeos de cadeia invariante associados à classe II (CLIP), [253](#)
Perforina, [126](#), [272](#)
PHA *See* [Fito-hemaglutinina \(PHA\)](#)
PI-3 cinase *See* [Fosfatidilinositol-3 \(PI-3\) cinase](#)
Placas de Peyer, [272](#)
Plasmoblastos, [145](#), [273](#)
Plasmócitos, [152](#)
 definição de, [272](#)
 diferenciação de, [132](#)
PLC γ *See* [Fosfolipase C \$\gamma\$ \(PLC \$\gamma\$ \)](#)
Polimorfismos, [183](#), [273](#)

Polivalência, [270](#), [273](#)

Polpa branca, [282](#)

Polpa vermelha, [275](#)

Portais de entrada, [13](#), [26](#)

Poxvírus, [128f](#)

Pré-T α , [274](#)

Principais citocinas, [283](#)

abreviações das, [283](#)

definição das, [255](#)

família interleucina-1 (IL-1), [283](#)

família tipo, [1](#), [283](#)

família tipo, [2](#), [283](#)

fator transformante de crescimento- β (TGF- β), [283](#)

superfamília de fator de necrose tumoral (TNFSF), [283](#)

visão geral das, [283](#)

Principais fatores de transcrição, [113](#)

Promotores, [274](#)

Prostaglandinas, [274](#)

Proteases lisossomais, [42](#)

Proteassomas, [274](#)

proteína C3, [37-38](#)

Proteína cinase C (PKC), [105](#), [274](#)

Proteína de 70 kD associada a zeta (z) (ZAP-70), [103](#), [135](#), [282](#)

Proteína de ativação 1 (AP-1), [105](#), [247](#) *See also* [Proteínas](#)

Proteína de *Drosófila*, [26](#)

Proteínas

adaptador, [248](#)

antígenos, [133](#)

antígenos proteicos endocitados, [137](#)

C-reativas, (CRP), [38](#), [252](#)

desnutrição proteico-calórica, [233f](#)

Drosófila, [26](#)

família Bcl-2, [251](#)

fosfatase, [272](#)

membrana, [164f](#), [166](#)

plasma, [164f](#), [166](#)

de ativação 1 (AP-1), [103](#), [247](#)

secretada, [72](#)

Proteínas adaptadoras, [248](#) *See also* [Proteínas](#)

Proteínas C-reativas (CRP), [38](#), [252](#)

Proteínas da família Bcl-2, [251](#)

Proteínas de membrana, [164-166](#), [166f](#) *See also* [Proteínas](#)

Proteínas G, [259](#)

Proteínas plasmáticas, [164f](#), [167](#) *See also* [Proteínas](#)

Proteínas secretadas, [72-74](#) *See also* [Proteínas](#)

Proteínas tirosina cinases, (PTKs), [274](#)

Protótipos de receptores tipo NOD (NLRP), [27](#)

Protozoários, [274](#)

Provírus, [274](#)

P-selectina, [41](#), [287](#)

Pseudomonas, [46f](#)

PTK *See* [Proteína tirosina cinase \(PTK\)](#)

Q

Químioatraentes, [41](#)

Quimiocinas, [15](#), [41](#), [253](#)

Quimiotaxia, [253](#)

R

Rac, [275](#)

Radioimunoensaio, [275](#)

RAG *See* [Genes ativadores de recombinação \(RAG\)](#)

Rapamicina, [275](#)

Ras, [275](#)

RA *See* [Artrite reumatoide \(RA\)](#)

Reação de Arthus, [250](#)

Reação de pápula e eritema, [281](#)

Reação de Schwartzman, [277](#)

Reações

- de Arthus, [250](#)
- de fase tardia, [266](#)
- de Schwartzman, [277](#)
- em cadeia da polimerase (PCR), [273](#)
- extrafoliculares, [141](#)
- hipersensibilidade, [207](#)

- leucocitárias mistas (MLR), [269](#)
- cruzadas, [76](#)
- Reações cruzadas, [76](#)
- Reações de fase tardia, [266](#)
- Reações do centro germinativo, [139](#), [141](#), [259](#)
- Reações em cadeia da polimerase (PCR), [273](#)
- Reações extrafoliculares, [141](#)
- Reações leucocitárias mistas (MLR), [269](#)
- Reagentes de fase aguda, [248](#)
- Reaginas, [275](#)
- Rearranjo somático, [278](#)
- Reatividade
 - alorreatividade, [249](#)
 - xenoreatividade, [282](#)
- Receptores, [196](#)
 - célula pré-B (Pré-BCR), [273](#)
 - célula pré-T, [273](#)
 - complemento (CR)
 - definição de, [254](#)
 - tipo 1 (CR1), [254](#)
 - tipo 2 (CR2), [254](#)
 - definição de, [274](#)
 - edição de, [88](#)
 - eliminadores, [270](#)
 - Fc, [258](#)
 - FcγR, [157](#), [258](#)
 - FcεR1, [258](#)
 - killer* semelhantes à imunoglobulina (KIR), [266](#)
 - ligação cruzada de, [135](#), [136f](#)
 - manose, [268](#)
 - moléculas de sinalização associadas ao receptor, [135](#), [136f](#)
 - poli-Ig, [273](#)
 - poli-imunoglobulina (Ig), [166](#), [273](#)
 - quimiocinas, [15](#), [253](#)
 - semelhantes a RIG, [276](#)
 - similares a NOD (NLR), [271](#)
 - tolerância imunológica e, [180](#)

Receptores complementares (CR)

definição de, [254](#)

tipo 1 (CR1), [254](#)

tipo 2 (CR2), [254](#)

Receptores de antígeno ligados à membrana, [72-74](#)

Receptores de célula pré-B (Pré-BCRs), [273](#)

Receptores de célula pré-T, [273](#)

Receptores de célula T (TCR)

alfa-beta ($\alpha\beta$), [247](#)

complexo, [72](#)

definição de, [247](#), [278](#)

estruturas do, [80](#)

propriedades do, [72](#), [73f](#)

Receptores de poli-imunoglobulina (Ig), [273](#)

Receptores de quimiocina, [15](#), [252](#)

Receptores de reconhecimento do padrão, [25](#)

definição de, [272](#)

imunidade mediada por células e, [101](#)

Receptores eliminadores, [273](#)

Receptores Fc, [258](#)

Receptores Fc neonatais (FcRn), [142](#), [154](#), [154f](#), [270](#)

Receptores Fc γ (Fc γ r), [157](#), [258](#)

Receptores Fc γ RIIB, [157](#)

Receptores Fc ϵ R1, [258](#)

Receptores *killer* semelhantes à imunoglobulina (KIR), [36](#), [266](#)

receptor órfão relacionado a retinoide γ T (ROR γ T), [111](#), [276](#)

Receptores peptidoglicanos, [25](#)

Receptores semelhante a RIG (RLR), [29](#)

Receptores tipo NOD (NLR), [271](#)

Receptores tipo Toll (TLR), [136](#), [280](#)

Recombinação de mudança, [143](#), [143f](#), [278](#)

Recombinação somática, [25](#), [84](#), [277](#)

Recombinase VDJ, [83](#), [281](#)

Reconhecimento direto, [198](#), [199f](#)

Reconhecimento direto *vs.* indireto, [198](#), [199f](#)

Reconhecimento indireto, [198](#), [199f](#)

Regiões, [72](#)

- constantes (C), [72](#), [78](#)
- definições de, [72](#)
- dobradiças, [74](#), [258](#), [261](#)
- hipervariáveis, [72](#)
- determinantes de complementaridade (CDR), [72](#)
- troca, [141](#), [143f](#), [143](#)
- variáveis (V), [72](#), [78](#), [282](#)
- Regiões constantes (C)
 - definição de, [255](#)
 - reconhecimento de antígeno e, [72](#), [78](#)
 - segmentos de genes de, [252](#)
- Regiões C *See* [Regiões constantes \(C\)](#)
- Regiões de dobradiça, [74](#), [260](#) *See also* [Regiões](#)
- Regiões determinantes de complementaridade (CDR), [72](#), [254](#), [262](#)
- Regiões de troca, [142](#), [143f](#), [277](#)
- Regiões hipervariáveis, [72](#), [261](#)
- Regiões variáveis (V), [72](#), [78](#), [282](#) *See also* [Regiões](#)
- Regiões V *See* [Regiões variáveis \(V\)](#)
- Regulação negativa, [250](#) *See also* [Anticorpos](#)
- Reguladores autoimunes (AIRE), [250](#)
- Rejeição
 - aguda, [247](#)
 - crônica, [200](#), [201f](#), [253](#)
 - enxertos, [259](#) *See also* [Enxertos](#)
 - mecanismos, [192](#), [192f](#)
 - primeiro conjunto, [260](#)
 - segundo conjunto, [275](#)
- Rejeição aguda, [247](#) *See also* [Rejeição](#)
- Rejeição aguda do enxerto *See also* [Enxertos](#)
- Rejeição crônica, [200](#), [201f](#), [253](#) *See also* [Rejeição](#)
- Rejeição crônica de enxerto, [200](#) *See also* [Enxertos](#)
- Rejeição do segundo conjunto, [276](#)
- Rejeição hiperaguda, [200](#), [201f](#), [261](#)
- Rejeição primária, [258](#)
- Repertório de anticorpos, [249](#)
- Resíduos
 - âncora, [249](#)

- manose terminal, [25](#)
- Resíduos-âncora, [249](#)
- Resíduos de manose terminal, [25](#)
- Resposta imune
 - captura/apresentação de antígeno, [49](#)
 - defeituosa, [225](#)
 - hipersensibilidade, [207](#)
 - imunidade humoral
 - imunidade inata, [23](#)
 - imunidade mediada por células (CMI)
 - mecanismos efetores da, [117](#)
 - imunodeficiências adquiridas *vs.* congênitas, [225](#)
 - mecanismos efetores da, [151](#)
 - moléculas de grupo de diferenciação (CD), [287](#)
 - nomenclatura, [247-282](#)
 - principais citocinas, [283](#)
 - reconhecimento de antígeno, [71](#)
 - ao tumor/transplante, [189](#)
 - respostas imunes da, [93](#)
 - respostas imunes da, [131](#)
 - sistema imunológico, [1](#)
 - tolerância imunológica, [171](#)
- Resposta imune primária, [273](#)
- Resposta imune secundária, [276](#)
- Respostas de fase aguda, [38-40](#), [248](#)
- Respostas imunes ao tumor, [193](#)
 - antígenos de tumor, [190](#), [191f](#), [281](#) *See also* [Antígenos](#)
 - evasão de, [193](#), [193f](#)
 - evidência de, [190](#), [190f](#)
 - mecanismos de rejeição, [192](#), [192f](#)
 - tratamentos do câncer, [194](#), [195f](#)
 - vigilância imune e, [190](#)
 - visão geral de, [189](#)
 - vs.* respostas ao transplante *See* [Respostas imunes aotransplante](#)
- Respostas imunológicas aotransplante, [192](#)
 - aguda, [200](#)
 - antígenos e, [196](#) *See also* [Antígenos](#)

comparações de, [196](#), [196f](#)
complexo principal de histocompatibilidade (MHC), [196](#), [197f](#)
crônica, [200](#)
doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD), [204](#)
hiperaguda, [200](#)
indução de, [198](#)
mecanismos de, [199](#), [201f](#)
prevenção de, [200](#)
rejeição do enxerto
tolerância materna aos tecidos fetais, [204](#)
transplante
 célula sanguínea, [202](#)
 célula-tronco hematopoiética, [202](#)
tratamento de, [200](#), [202f](#)
visão geral de, [189](#)
vs. respostas tumorais *See* [Respostas imunes ao tumor](#)
xenotransplante, [202](#)

Respostas imunológicas deficientes, [225-239](#) *See also* [Imunodeficiências](#)

Restrição do MHC próprio (complexo principal de histocompatibilidade), [276](#)

Retroalimentação de anticorpos, [249](#)

RLR *See* [Receptores semelhantes a RIG \(RLR\)](#)

Rolagem de leucócitos, [119](#)

ROR γ T *See* [Receptor órfão relacionado a retinoide \$\gamma\$ T \(ROR \$\gamma\$ T\)](#)

ROS *See* [Espécies reativas de oxigênio \(ROS\)](#)

S

SAA *See* [Amiloide sérica A \(SAA\)](#)

Sarcoma de Kaposi, [266](#)

SCID *See* [Imunodeficiência combinada grave \(SCID\)](#)

Segmentos de gene V, [281](#)

Segundos sinais, [46](#), [177](#)

Seleção negativa, [172](#)

 definição de, [270](#)

 tolerância imunológica e, [180](#)

Seleção positiva, [273](#)

Selectinas, [41](#), [276](#)

 E-selectina, [287](#)

- L-selectina, [287](#)
- P-selectina, [287](#)
- Sensibilidade de contato, [255](#)
- Separador celular ativado por fluorescência (FACS), [258](#)
- Sequências de sinais de recombinação, [275](#)
- Sinal, [1](#), [281](#)
- Sinalização
 - em anticorpos *vs.* receptores de célula T (TCR), [72](#), [73f](#)
 - mediada por CD40L, [142](#)
 - Sequências de recombinação, [275](#)
 - Vias de sinalização da Janus cinase e de transdutores de sinais/ativadores de transcrição, [265](#)
- Sinalização mediada por CD40L, [142](#)
- Sinapse imunológica, [102](#)
- Síndrome autoinflamatória, [28](#)
- Síndrome de Chédiak-Higashi, [232](#), [232f](#), [252](#)
- Síndrome de DiGeorge, [228f](#), [256](#)
- Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), [234-239](#)
 - aspectos clínicos da, [237-239](#), [238f](#)
 - definição de, [1](#), [225](#), [247](#), [261](#)
 - epidemiologia da, [234](#)
 - estratégias de tratamento para, [239](#)
 - patogênese da, [234-237](#)
 - resposta imune à, [238](#)
 - vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, [234](#), [235-236f](#)
- Síndrome de Wiskott-Aldrich, [233](#), [282](#)
- Síndrome do choque tóxico, [280](#)
- Síndrome do linfócito nu, [230](#), [251](#)
- Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), [185f](#)
- Síndrome poliendócrina autoimune (APS-1), [185f](#)
- Síndromes
 - autoinflamatória, [28](#)
 - choque tóxico, [280](#)
 - da imunodeficiência adquirida (AIDS), [234](#) *See also* [Síndrome da imunodeficiência adquirida \(AIDS\)](#)
 - de Chédiak-Higashi, [232](#), [232f](#), [252](#)
 - de DiGeorge, [228f](#), [256](#)
 - de hiper-IgM ligada ao X, [142](#), [229](#), [282](#)
 - de Wiskott-Aldrich, [233](#), [282](#)

- do linfócito essencial, [229](#), [251](#)
- linfoproliferativa autoimune, (ALPS), [185f](#)
- poliendócrina autoimune (APS-1), [185f](#)
- Singeneico, [278](#)
- SIP *See* [Fosfato-1 de esfingosina fosfolipídica \(SIP\)](#)
- Sistema complemento, [146](#)
 - alternativa, [37-38](#), [37f](#), [158](#)
 - clássica, [37-38](#), [37f](#), [161](#), [253](#)
 - comparações da, [158](#), [159f](#)
 - definição de, [158](#)
 - funções do, [161](#), [162-163f](#)
 - imunidade adaptativa e, [158](#), [159f](#) *See also* [Imunidade adaptativa](#)
 - lectina, [37-38](#), [37f](#), [161](#)
 - regulação da, [163-164](#)
 - resultados da, [161](#)
 - vias, [158-161](#)
 - vias de ativação, [158-161](#) *See also* [Ativação do complemento](#)
- Sistema fagocitário mononuclear, [31](#), [31f](#)
- Sistema imunológico, [1](#)
 - baço, [14-15](#), [15f](#)
 - captura de antígeno, [19](#)
 - células apresentadoras de antígenos (APC), [9f](#), [13](#)
 - células do, [7-13](#)
 - células efetoras, [9f](#), [13](#)
 - coestimuladores, [19](#)
 - comparações das, [7](#), [9f](#)
 - declínio das, [21](#)
 - definição de, [1](#), [262](#)
 - eficácia da vacina e, [1](#), [2f](#) *See also* [Vacinas](#)
 - exibição de antígeno, [19](#)
 - funções fisiológicas do, [1](#)
 - comparações dos, [13](#)
 - fundamentos do, [1-3](#), [21](#)
 - importância do, [1](#), [2f](#)
 - imunidade adaptativa *See also* [Imunidade adaptativa](#)
 - imunidade e, [1](#)
 - imunidade humoral, [21](#)

imunidade inata e, [3](#), [3f](#) *See also* [Imunidade inata](#)

imunidade mediada por

células, [19](#)

comparações das, [1](#), [18](#)

imunologia e, [1](#)

linfa, [14](#)

linfócitos, [8-9](#), [12f](#), [13](#)

linfonodos, [14](#), [14f](#)

memória imunológica e, [21](#)

Moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e, [19](#)

Órgãos linfoides periféricos, [13](#)

propriedades da, [5-7](#), [6f](#)

recirculação/migração do linfócito e, [16](#), [18f](#)

resposta imune adaptativa, [19](#), [20f](#)

resposta inata inicial, [19](#)

respostas imunes, [18](#)

cutâneo, [141](#)

da mucosa, [16f](#), [141](#)

tecidos do, [13-18](#)

tipos de, [4](#), [5f](#)

Sistema imunológico cutâneo, [255](#)

Sistema imunológico da mucosa, [15](#), [269](#)

Sistema linfático, [267](#)

SOCS *See* [Supressores de sinalização de citocina \(SOCS\)](#)

Soro, [277](#)

Soroconversão, [277](#)

Sorologia, [277](#)

Sorotipo, [277](#)

Staphylococcus aureus, [280](#)

STAT *See* [Transdutor de sinal/ativador de transcrição \(STAT\)](#)

Superantígenos, [99](#), [278](#)

Supressores de sinalização de citocina (SOCS), [45](#)

Syk, [278](#)

T

Tacrolimos, [279](#)

TAP *See* [Transportador associado ao processamento de antígeno \(TAP\)](#)

T-bet, [113](#), [279](#)

TCR *See* [Receptores de célula T \(TCR\)](#)

TdT *See* [Terminal deoxirribonucleotidil transferase \(TdT\)](#)

Tecido linfoide associado com o intestino (GALT), [260](#)

Tecidos linfoides associados à mucosa (MALT), [270](#)

Técnica da imunoperoxidase, [264](#)

Terapia antirretroviral altamente reativa (HAART), [239](#), [250](#)

Terapia antirretroviral (ART), [250](#)

Terapias do câncer, [194-196](#), [195f](#)

Terminologia, [247-282](#)

TIL *See* [Linfócitos de infiltração do tumor \(TIL\)](#)

Timo, [279](#)

Timócitos, [280](#)

Timócitos duplo-negativos, [257](#)

Timócitos duplo-positivos, [257](#)

Timócitos únicos positivos, [277](#)

Tipagem tecidual, [280](#)

Tirosina quinase de Bruton, (BTK), [227](#), [251](#)

TLR *See* [Receptores tipo Toll \(TLR\)](#)

TNF *See* [Fatores de necrose tumoral \(TNF\)](#)

Tolerância

autotolerância, [277](#)

central, [252](#)

definição de, [280](#)

imunológica, [171](#) *See also* [Tolerância imunológica](#)

oral, [271](#)

periférica, [272](#)

Tolerância central, [252](#) *See also* [Tolerância](#)

Tolerância imunológica, [171](#)

anergia, [175](#), [176f](#)

apoptose, [178](#), [179f](#)

autoimunidade e, [171](#), [182](#), [186f](#)

definição de, [171](#), [182](#)

células B centrais, [180](#), [181f](#)

definição de, [174](#)

deleção, [178](#)

fatores genéticos, [183](#)

- importância da, [172](#)
- imunossupressão, [177](#)
- influências ambientais, [184](#)
- linfócito B, [178](#)
- linfócito central, [172](#), [173-174f](#)
- definição de, [171-172](#), [263](#)
- linfócito T periférico, [172](#), [173f](#), [174](#)
- mecanismos da, [172](#)
- mecanismos de, [182-183](#), [182f](#)
- patogênese, [182-183](#)
- periférico, [181](#), [181f](#)
- reconhecimento de antígeno, [174](#)
- visão geral da, [171](#), [186](#)
- Tolerância materna aos tecidos fetais, [204](#)
- Tolerância oral, [271](#) *See also* [Tolerância](#)
- Tolerância periférica, [272](#) *See also* [Tolerância](#)
- Tolerógenos, [280](#)
- Toll, [26](#)
- Transcriptase reversa, [276](#)
- Transdutor de sinal/ativador de transcrição (STAT), [113](#), [277](#)
- Transferência adotiva, [248](#)
- Transfusões
 - definição de, [202](#), [280](#)
 - reações de, [279](#)
- Transplante, [280](#) *See also* [Respostas imunológicas ao transplante](#)
- Transportador associado ao processamento de antígeno (TAP), [280](#) *See also* [Antígenos](#)
- TRA *See* [Terapia antirretroviral \(ART\)](#)
- Trifosfato de adenosina (ATP), [27](#)
- Trifosfato de guanosina (GTP), [103](#)
- 1, 4, 5-trifosfato de inositol (IP-3), [265](#)
- Troca de classe, [76](#), [142](#), [143f](#), [152](#)
- Troca de classe de cadeia pesada, [21](#), [76](#), [132](#), [152](#), [260](#)
- Troca de isótipo de cadeia pesada, [142](#), [143f](#)
- TSTA *See* [Antígenos de transplante tumor-específicos \(TSTA\)](#)

U

Ubiquitina, [281](#)

Ubiquitinação, [281](#)

Urticária, [281](#)

V

Vacinas, [168](#)

ácido desoxirribonucleico (DNA), [168f](#), [256](#)

antígeno purificado, [168f](#), [274](#)

comparações de, [167](#), [168f](#)

conjugadas, [140](#), [168](#), [168f](#), [254](#)

definição de, [281](#)

desenvolvimento de, [168](#), [239](#)

eficácia de, [1](#), [4](#)

estratégias para, [168](#), [168f](#)

imunidade humoral e, [170](#) *See also* [Imunidade humoral](#)

para síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), [239](#)

sintéticas, [168f](#), [278](#)

subunidades, [168](#), [168f](#), [274](#)

vírus vivo, [168f](#), [267](#)

Vacinas conjugadas, [140f](#), [254](#) *See also* [Vacinas](#)

Vacinas de ácido desoxirribonucleico (DNA), [256](#) *See also* [Vacinas](#)

Vacinas de antígeno purificado, [274](#)

Vacinas de DNA *See* [Vacinas de ácido desoxirribonucleico \(DNA\)](#)

Vacinas de subunidade, [274](#) *See also* [Vacinas](#)

Vacinas de vírus vivo, [267](#) *See also* [Vacinas](#)

Vacinas sintéticas, [278](#) *See also* [Vacinas](#)

Variola, [277](#)

Vênulas endoteliais altas (HEV), [17](#), [260](#)

Via de lectina, [37](#), [37f](#), [267](#) *See also* [Ativação do complemento](#)

Vias alternativas, [37-38](#), [37f](#), [249](#) *See also* [Ativação do complemento](#)

Vias clássicas, [37-38](#), [37f](#), [253](#) *See also* [Ativação do complemento](#)

Vias Ras/Rac-MAP cinase, [103](#)

Via sinalizadora JAK-STAT *See* [Vias sinalizadoras da Janus cinase e de transdutores de sinais/ativadores de transcrição \(JAK-STAT\)](#)

Vias sinalizadoras da Janus cinase e de transdutores de sinais/ativadores de transcrição (JAK-STAT), [266](#)

Vigilância imune, [190](#), [262](#)

Vírus

citomegalovírus, [128f](#)

definição de, [282](#)

poxvírus, [128f](#)

varíola, [277](#)

vírus da imunodeficiência humana, (HIV), [167](#), [234](#), [235f](#), [236f](#), [247](#), [261](#)

vírus Epstein-Barr (EBV), [128f](#), [257](#)

vírus herpes simples (HSV), [128f](#)

Vírus da imunodeficiência humana (HIV), [167](#), [167f](#), [234](#), [235-236f](#), [247](#), [260-261](#)

Vírus da varíola, [277](#)

Vírus do herpes simples (HSV), [128f](#), [232f](#)

Vírus Epstein-Barr (EBV), [128f](#), [257](#)

W

Western blot, [282](#)

Western blot, [282](#)

X

Xenoantígenos, [282](#) *See also* [Antígenos](#)

Xenoantígenos oncofetais, [271](#) *See also* [Antígenos](#)

Xenoenxertos, [196](#), [282](#) *See also* [Enxertos](#)

Xenorreatividade, [282](#) *See also* [Reatividade](#)

Xenotransplante, [202](#)

Z

ZAP-70 *See* [Proteína de 70 kD associada a zeta \(z\) \(ZAP-70\)](#)

Zonas marginais

células B, [36](#), [268](#)

definição de, [268](#)



Instruções para acesso on-line

Obrigado pela sua compra. Note que a aquisição deste eBook Elsevier também inclui o acesso ao material complementar. Por favor, clique aqui (ou vá para o endereço: www.ebooks.elsevier.com) para solicitar o código de ativação.